

Aus dem Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler

**Klinischer Verlauf von Patienten mit thrombophilen
Gerinnungsstörungen und Analyse der durch
Thrombophilie-Diagnostik ausgelösten psychologischen Effekte**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Lucas Neumayer
geb. am 27.05.1993 in Bruchsal

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1. ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2 Summary	4
2. EINLEITUNG	6
2.1 Thrombophile Gerinnungsstörungen	6
2.1.1 Pathogenese	6
2.1.2 Thrombose-Prophylaxe bei Thrombophilie	7
2.2 Fragestellung und Ziele der Studie.....	9
3. MATERIAL UND METHODIK	10
3.1 Analyse der Patientenakten.....	10
3.1.1 Durchführung der Datenerfassung.....	10
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
3.1.3 Daten aus Krankenakten.....	12
3.2 Das standardisierte Interview	14
3.2.1 Ziele des Interviews.....	14
3.2.2 Struktur des Interviews	15
3.2.3 Ablauf der Patientenbefragung	17
3.3 Statistische Auswertung.....	18
3.3.1 Datenschutzrechtliche Aspekte	19

4. ERGEBNISSE	20
4.1 Analyse der Patientenakten.....	20
4.1.1 Allgemeine Merkmale	20
4.1.2 Einschlusskriterien	22
4.1.3 Weitere Parameter	25
4.1.4 Thromboembolien vor Diagnosestellung.....	26
4.2 Patienteninterviews	28
4.2.1 Antikoagulation	29
4.2.2 Thromboembolien nach Diagnosestellung	30
4.2.3 Weitere Patientenmerkmale.....	32
4.2.4 Psychische Faktoren.....	34
4.3 Langzeitanalyse des klinischen Verlaufs	42
4.3.1 Beobachtungszeitraum	42
4.3.2 Kaplan-Meier Analyse	43
5. DISKUSSION	54
5.1 Aktenauswertung	54
5.2 Patienteninterviews	55
5.3 Mögliche Risikokonstellationen	59
5.4 Ausblick.....	62
6. LITERATURVERZEICHNIS	64
7. DANKSAGUNG.....	66
8. ANHANG	67
8.1 Patientenanschreiben	67
8.2 Aufklärungsbogen	68
8.3 Einwilligungserklärung	69
8.4 Patientenfragebogen	70
8.5 Votum der Ethikkommission des Saarlandes.....	73

Abkürzungsverzeichnis

ACCP: American College of Chest Physicians

AK: Antikörper

Aktiv. : Aktivität

APA: Antiphospholipid-Antikörper

APC-Resistenz: Resistenz gegen aktiviertes Protein C

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

ASS: Acetylsalicylsäure

β2GP: Beta2 Glykoprotein

BMI: Body Mass Index (Gewicht/Körpergröße² [kg/m²])

bzw. : beziehungsweise

chron. : chronisch

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

het. : heterozygot

HIV: Humanes Immundefizienz Virus

hom. : homozygot

IBM: International Business Machines Corporation

IgG: Immunglobulin G

KHK: Koronare Herzkrankheit

Konz.: Konzentration

OP: Operation

PAI 1: Plasminogen-Aktivator Inhibitor 1

PACS: Picture Archiving and Communication System; Elektronisches Patientenaktensystem

SPSS: Statistical Program for Social Science, Statistik-Software von IBM®

sonst. : sonstige/r

TE: Thromboembolisches Ereignis

TVT: Tiefe Venenthrombose

UKS: Universitätsklinikum des Saarlandes

VTE: Venöse Thromboembolie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Daten	13
Tabelle 2: Häufigkeit kombinierter Antiphospholipidantikörper.....	22
Tabelle 3: Häufigkeit kombinierter Faktor V & Faktor II Mutationen	24
Tabelle 4: Weitere Patientenmerkmale.....	25
Tabelle 5: Medikation	26
Tabelle 6: Antikoagulation bei Erhebung	29
Tabelle 7: Anzahl thromboembolischer Ereignisse nach Diagnosestellung	30
Tabelle 8: Behandlung erstes TE nach Diagnosestellung	31
Tabelle 9: Kreuztabelle TE vor & nach Diagnosestellung	31
Tabelle 10: Korrelation psychische - gefühlte Einschränkung.....	37
Tabelle 11: Gefühlte Einschränkung nach Gründen	38
Tabelle 12: Gefühlte Einschränkung in Bezug auf Antikoagulation.....	39
Tabelle 13: Mittelwert Gefühlte Einschränkung - TE vor Diagnosestellung...	39
Tabelle 14: Gefühlte Einschränkung - Anzahl TE vor Diagnosestellung	40
Tabelle 15: Gefühlte Einschränkung - TE nach Diagnosestellung	40
Tabelle 16: Psychische Belastung - TE vor Diagnosestellung.....	41
Tabelle 17: Psychische Belastung - Anzahl TE vor Diagnosestellung	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erhebung	20
Abbildung 2:	BMI Verteilung zum Zeitpunkt der Erhebung	21
Abbildung 3:	Vorkommen Faktor V Mutation	23
Abbildung 4:	Vorkommen Faktor II Mutation	24
Abbildung 5:	Verteilung Anzahl TE vor Diagnosestellung	27
Abbildung 6:	Verteilung sportliche Betätigung	33
Abbildung 7:	Verteilung psychische Belastung durch Diagnose	34
Abbildung 8:	Verteilung gefühlte Einschränkung durch Thrombophilie	35
Abbildung 9:	Grund für Einschränkung	36
Abbildung 10:	Verlauf aller 88 Patienten mit vollständiger Epikrise	43
Abbildung 11:	Langzeitvergleich Geschlecht.....	44
Abbildung 12:	Langzeitvergleich Beta2 IgG	45
Abbildung 13:	Langzeitvergleich Cardiolipin IgG.....	45
Abbildung 14:	Langzeitvergleich Lupusantikoagulans.....	46
Abbildung 15:	Langzeitvergleich Doppel- oder Triple-Positiv	46
Abbildung 16:	Langzeitvergleich Protein S Aktivität/Mutation	47
Abbildung 17:	Langzeitvergleich Faktor V Mutation	47
Abbildung 18:	Langzeitvergleich Faktor V heterozygot oder homozygot	48
Abbildung 19:	Langzeitvergleich Faktor II Mutation.....	48
Abbildung 20:	Langzeitvergleich Faktor VIII Erhöhung	49
Abbildung 21:	Langzeitvergleich Hyperhomocysteinämie	49
Abbildung 22:	Langzeitvergleich Chronische Arthritis	50
Abbildung 23:	Langzeitvergleich Positive Familienanamnese	50
Abbildung 24:	Langzeitvergleich Antihypertonika	51
Abbildung 25:	Langzeitvergleich größere OP	51
Abbildung 26:	Langzeitvergleich Thromboembolie vor Diagnose	52
Abbildung 27:	Langzeitvergleich Schwangerschaftskomplikationen	52

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Thrombophile Gerinnungsstörungen sind eine wichtige Ursache für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Ihre Entstehung, Prävalenz und Behandlung sind Gegenstand vieler wissenschaftlicher Studien (Tseng and Selby, 2017). Allerdings sind bisher nur wenige Daten zum Langzeitverlauf betroffener Patienten sowie zu den Auswirkungen der Thrombophilie-Diagnostik auf die psychische Befindlichkeit von Patienten publiziert worden. Ziel dieser Dissertation war es, durch eine retrospektive Auswertung von Behandlungsdaten Informationen zur Häufigkeit von thrombophilen Diathesen im Krankengut des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des UKS zu erhalten. Diese Daten wurden in einer neu erstellen Datenbank erfasst und ausgewertet. Es wurden 5338 Datensätze von Patienten der Gerinnungsambulanz des UKS analysiert, bei denen im Zeitraum 01.01.2012 bis 15.09.2016 ein pathologischer Befund einer der folgenden Labor-Parameter erhoben wurde: Protein C Aktivität/Konzentration, Protein S Aktivität/Konzentration, Beta 2 Glykoprotein IgG Antikörper, Cardiolipin IgG Antikörper, Faktor V Typ Leiden Mutation und Faktor II Mutation G20210A. 199 Patienten waren für die Analyse geeignet und deren Daten wurden pseudonymisiert in der Datenbank erfasst. Darüber hinaus wurden mittels einer systematischen Befragung dieser Patienten erstmals auch Daten zu psychologischen Aspekten der Durchführung einer Thrombophilie-Diagnostik erhoben. Aus dem Gesamtkollektiv konnten eine Subgruppe von 84 Patienten telefonisch befragt werden, um mögliche

psychologische Effekte der Thrombophilie-Diagnostik zu analysieren. 69,3% der Patienten hatten vor Diagnosestellung der thrombophilen Gerinnungsstörung ein oder mehrere thromboembolische Ereignisse. Bei 13,6% ereignete sich das thromboembolische Ereignis erst nach Labordiagnose der Thrombophilie, wobei kein Patient zum Zeitpunkt des Auftretens der Thrombose medikamentös antikoaguliert war. Der mittlere Zeitraum zwischen Diagnosestellung und thromboembolischem Ereignis betrug 19,6 Monate, bei 83,3% der Patienten trat die Thrombose innerhalb von 22 Monaten auf. Das Vorhandensein eines thromboembolischen Ereignisses vor Diagnosestellung hatte keinen Einfluss darauf, ob nach Diagnosestellung ein thromboembolisches Ereignis eintrat. Sowohl das Ausmaß der psychischen Belastung durch die Diagnose einer Thrombophilie als auch die gefühlte Einschränkung im Alltag durch diese Diagnose sollten auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 10 („in stärkstem Maße“) angegeben werden. Knapp die Hälfte der Patienten fühlten sich durch die Diagnose entweder überhaupt nicht (21,4%: 1) oder sehr belastet (20,2%: 8). Die Stärke der gefühlten Einschränkung und die Anzahl der abgegebenen Antworten pro Kategorie standen in einem umgekehrt proportionalen Zusammenhang. Der am häufigsten genannte Grund für die gefühlte Einschränkung war die subjektive Bewertung der Thrombophilie als Erkrankung (59,6 % der Befragten). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der psychischen Belastung durch die Diagnosestellung und der gefühlten Einschränkung im Alltag. Im klinischen Langzeitverlauf zeigten sich höhere VTE-Rezidivraten beim Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern, einer Faktor II Mutation sowie stattgehabten Schwangerschaftskomplikationen. Diese Unterschiede können richtungsweisend für Folgeuntersuchungen sein und müssten in diesen auf ihre Signifikanz geprüft werden, da Signifikanztestungen in dieser Dissertation aufgrund des Designs als Beobachtungsstudie eingeschränkt

aussagekräftig sind.

Auf Basis dieser Beobachtungsstudie sollte über eine Anpassung des Zeitraumes von Kontrolluntersuchungen sowie über eine intensivierte Aufklärung von Patienten mit positiver Thrombophilie-Diagnostik zur Wertigkeit dieser Befunde nachgedacht werden, um dauerhaft belastende psychologische Effekte der Diagnostik zu vermeiden.

1.2 Summary

Thrombophilic disorders are an important aspect in the occurrence of thromboembolic events. Their pathogenesis, prevalence and treatment are the subject of many scientific studies. However, there are only few publications concerning the long-term course of affected patients as well as the psychological state. The aim of this study was for the first time to gather data about the prevalence of thrombophilic disorders in the patients cohort of the Institute for Clinical Haemostaseology and Transfusion Medicine of the Saarland University Hospital by using a retrospective analysis of patient records and a systematic patient survey. The collected data was stored into a database, which was created in the course of this study. A total of 5338 datasets of patients of the coagulation outpatient department, who had the following pathological laboratory parameters between 01.01.12 and 09.15.16: concentration or activity of protein S or C, beta2 glycoprotein IgG antibodies, cardiolipin IgG antibodies, Factor V Leiden mutation, Factor II mutation (G20210A). 199 patients were suitable for the analysis with their treatments being pseudonymized and fed into the database. Furthermore there was for the first time data gathered of those patients via systematic interview about the psychological influences of thrombophilia diagnosis. 84 of those patients could be reached by telephone, thus enabling making a statement about the psychological impact of the thrombophilia. 69.3% of the patients had a thromboembolic event prior to the diagnosis of a thrombophilic disorder. 13.6% had a thromboembolic event following the diagnosis, whereby none of them taking an anticoagulants at the time the event occurred. The mean time until occurrence of a thromboembolism following the diagnoses is 19.6 months, whereat it occurred within 22 months in 83.3%. Thromboembolisms occurring prior to diagnosis had no influence on the occurrence of

thromboembolisms following diagnosis. The degrees of psychological stress at the moment of diagnosis and perceived restriction due to the thrombophilia should be specified through a rating scale from 1 („not at all“) to 10 („to the utmost extent“). The majority of the patients weren't either shocked at all (21.4%: 1) or highly shocked (20.2%: 8). The degree of perceived restriction and the number of submitted answers are reciprocally proportional in relation to one another. The most frequently named reason for restriction was the personal awareness of the disorder (59.6%). There is a moderate, but highly significant correlation between the psychological stress caused by the diagnosis and the perceived restriction in everyday life. In the long-term course there was a noticeable deterioration of outcome in the presence of APA, Factor II mutation, and previous pregnancy complications. These differences can be pioneering for follow-up studies and should be tested for significance, as the significance tests in this dissertation are limited informative due to its design of an observational study. This study could provide cause for discussion of the prophylactic measures, the therapy monitoring as well as the possibility of psychological counselling for the patients.

2. EINLEITUNG

2.1 Thrombophile Gerinnungsstörungen

2.1.1 Pathogenese

Eine thrombophile Gerinnungsstörung oder Thrombophilie ist durch eine Übergerinnbarkeit des Blutes charakterisiert und führt klinisch zu einer erhöhten Neigung vor allem venöser Thromboembolien. Rudolf Virchow postulierte 1856 drei für die Ausbildung einer venösen Thrombose entscheidende Faktoren, die auch noch heute Gültigkeit besitzen: Gefäßwandverletzung, verringerte Blutströmungsgeschwindigkeit sowie eine veränderte Blutzusammensetzung (Bagot and Arya, 2008). Eine Thrombophilie entsteht infolge von genetisch bedingten oder erworbenen Eigenschaften dieser Faktoren.

Eine häufige angeborene Form einer thrombophilen Gerinnungsstörungen ist die Resistenz gegen aktiviertes Protein C bedingt durch einen definierten Genpolymorphismus für den Gerinnungsfaktor V (sog. Faktor V Typ Leiden) (Kujovich, 2011). Eine weitere mögliche Ursache für eine Thrombophilie stellen pathologisch erhöhte Konzentrationen von Antiphospholipid-Antikörpern gegen Beta2-Glykoprotein I und Cardiolipin sowie das Auftreten eines sog. Lupusantikoagulans dar, deren Vorhandensein eine Hyperkoagulabilität hervorrufen kann (Urbanus et al., 2008). Andere angeborene Thrombophilien werden durch den Polymorphismus G20210A im

Prothrombin-Gen (Martinelli et al., 2010) sowie eine angeborene Verringerung von Aktivität oder Konzentration der Gerinnungsinhibitoren Protein C (Khan and Dickerman, 2006), Protein S (Dahlback, 2007) oder Antithrombin manifestiert (Gaman and Gaman, 2014). Ein erhöhtes Thrombose-Risiko wird auch durch andere Ursachen manifestiert, etwa durch ein höheres Lebensalter, Übergewicht, während und unmittelbar nach einer Schwangerschaft oder als Folge einer thrombophilen Grunderkrankung wie etwa maligne Neoplasien (Ribeiro et al., 2016), (Haas S., 2016).

Eine mittlere bis hohe Bedeutung unter den dispositionellen Faktoren haben vor allem: eine stattgehabte TVT oder Pulmonalarterienembolie, thrombophile Genpolymorphismen von Faktoren des Hämostasesystems, ein höheres Lebensalter, eine VTE bei Verwandten ersten Grades sowie Übergewicht mit BMI > 30. Zu den expositionellen Risikofaktoren gehören unter anderem eine chronische Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, eine stationär oder ambulant behandlungsbedürftige maligne Erkrankung, akute Infektionen ohne oder mit Bettlägerigkeit, Polytrauma, Sepsis, größere operative Eingriffe (Haas 2016).

2.1.2 Thrombose-Prophylaxe bei Thrombophilie

Die Wahl der Prophylaxe sowie deren Indikation bei thromboembolischen Erkrankungen wie einer TVT erfolgt individuell angepasst an das persönliche Risiko des Patienten. Hierbei werden expositionelle und dispositionelle

Risikofaktoren betrachtet und ein individuelles Gesamtrisiko ermittelt.

Die Einteilung im klinischen Alltag erfolgt gemäß ACCP Leitlinie in drei Risikogruppen: Niedriges VTE-Risiko, mittleres VTE-Risiko und hohes VTE-Risiko (Tapson, 1998).

Für die thrombophilen Gerinnungsstörungen, die als Einschlusskriterien für diese Studie dienten, existiert eine große Bandbreite an Risikoerhöhungen.

Die Maßnahmen für eine VTE-Prophylaxe sind die folgenden:

Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen), physikalische Maßnahmen (z.B. medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe, intermittierende pneumatische Kompression) sowie medikamentöse Maßnahmen (Haas 2016)

Hierbei empfiehlt die AWMF-Leitlinie folgende Maßnahmen:

Bei Patienten mit niedrigem VTE-Risiko sollten Basismaßnahmen regelmäßig angewendet werden.

Bei Patienten mit mittlerem und hohem VTE-Risiko sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe angewendet werden. Zusätzlich sollten eventuell Basismaßnahmen und können physikalische Maßnahmen angewendet werden.

Eine generelle medikamentöse VTE-Prophylaxe für Patienten mit niedrigem Risiko kann derzeit nicht empfohlen werden (Grant et al., 2018), (Bertoletti et al., 2018).

Als medikamentöse Therapie stehen Heparine, Danaparoid, Faktor Xa-Inhibitoren, Thrombininhibitoren sowie Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. ASS ist zur VTE-Prophylaxe nur begrenzt wirksam (1994), daher empfiehlt die AWMF-Leitlinie die Anwendung von Acetylsalicylsäure als VTE-Prophylaxe nur in begründeten Einzelfällen.

2.2 Fragestellung und Ziele der Studie

Im Rahmen dieser Dissertation wurden durch eine retrospektive Auswertung von Krankenakten und eine systematische Patienten-Befragung Daten zur Häufigkeit von thrombophilen Störungen im Patientengut des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin erhoben. Bislang sind zum klinischen Verlauf der Thrombophilien, auf die im Folgenden eingegangen wird, vorwiegend Daten in Bezug auf stattgehabte thromboembolische Ereignisse publiziert (Kyrle et al., 2016). Darum soll der klinische Verlauf der einzelnen Patienten dieser Untersuchung in Bezug auf die Gerinnungsstörung ebenfalls analysiert werden. Alle Daten sollen in einer neu zu erstellenden Thrombophilie-Datenbank zusammengefasst werden, die dann auch für prospektive Analysen anwendbar sein soll. Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Untersuchung ist die Erfassung von Auswirkungen der Diagnostik einer thrombophilen Gerinnungsstörung auf die psychische Befindlichkeit der Patienten. Hierbei soll mittels Patienteninterviews untersucht werden, inwieweit sich die Betroffenen durch ihre Diagnosestellung seelisch belastet fühlten oder noch fühlen und inwieweit sie sich durch ihre Erkrankung im Alltag subjektiv eingeschränkt fühlen.

3. MATERIAL UND METHODIK

Die vorliegende Studie besteht aus zwei Teilen: Es wurde sowohl anhand einer Patientenaktenanalyse eine retrospektive Querschnittstudie durchgeführt, als auch standardisierte Patienteninterviews, mittels derer in Verbindung mit den Patientenakten Aussagen zum Verlauf und Längsschnitt getroffen werden konnten. Die Studie wurde am Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des UKS durchgeführt. Der Datenerfassung ging eine intensive Recherche voraus, um vor allem den Erkenntnisstand über die derzeitige Studienlage zu oben genannten Themen, insbesondere den Langzeitverlauf bei Patienten mit thrombophilen Gerinnungsstörungen abzufragen.

3.1 Analyse der Patientenakten

3.1.1 Durchführung der Datenerfassung

Für die Studie waren all jene Patienten relevant, bei denen in einer Blutuntersuchung während einer Vorstellung in der Gerinnungsambulanz des MVZ im Zeitraum 01.01.2012 bis 01.06.2016 mindestens einer der aufgeführten normabweichenden Laborparameter festgestellt werden konnte: Eine Erhöhung der Cardiolipin IgG-Antikörper, eine Erhöhung der Beta2-Glykoprotein IgG-Antikörper, eine Erhöhung des Lupusantikoagulans, das Vorliegen einer hetero- oder homozygoten Mutation des Faktor V vom Typ

Leiden, das Vorliegen einer hetero- oder homozygoten Mutation des Faktor II vom Typ G20210A, eine nicht-physiologische Verminderung der Aktivität oder Konzentration von Protein S, eine nicht-physiologische Verminderung der Konzentration des Protein C, das Vorliegen einer hetero- oder homozygoten Protein S Mutation sowie das Vorliegen einer hetero- oder homozygoten Protein C Mutation. Die genauen Grenzen und Messverfahren werden weiter unten genannt. Eine Anfrage an das Zentrallabor des UKS mit den obigen Kriterien ergab Listen mit den Namen und Geburtstagen der betreffenden Patienten mit den zugehörigen pathologischen Messwerten mit einer Gesamtzahl von 5338 Datensätzen. Im Anschluss wurden die Akten jedes einzelnen der Patienten, insbesondere die ärztlichen Befundberichte, mittels des PACS gesichtet und geprüft, ob die Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten. Die Sichtung der Patientenakten fand aus Datenschutzgründen ausschließlich an einem mit dem UKS-Netzwerk verbundenen Rechner in der Gerinnungsambulanz des Instituts statt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen im oben genannten Zeitraum mindestens eine der vorher definierten Pathologien festgestellt werden konnte:

- β 2GP-IgG Antikörper
- Cardiolipin-IgG Antikörper
- Lupusantikoagulans
- thrombophile Polymorphismen der Faktoren V und II
- Erniedrigung der Aktivitäten von Protein C oder Protein S
- Genmutationen von Protein C oder Protein S

Nicht aufgenommen wurden Patienten, bei denen einer der folgenden Punkte zutraf:

- Pathologischer Laborwert in einer Folgeuntersuchung nicht mehr nachweisbar
- Durch physiologische Vorgänge erklärbare Abweichungen (z.B. Erniedrigung von Protein S bei Schwangerschaft)
- Abweichungen durch Einnahme Östrogen-haltiger Präparate erklärbar (z. B. hormonelle Kontrazeption)
- Veränderungen durch Einnahme von Vitamin K- Antagonisten erklärbar

3.1.3 Daten aus Krankenakten

Nachdem festgestellt worden war, dass ein Patient die für die Studie erforderlichen Einschlusskriterien erfüllte, wurden folgende Daten aus der elektronischen Patientenakte extrahiert und in eine eigens dafür mittels IBM SPSS Statistics 25.0 erstellten Datenbank eingetragen:

Thrombophilie-Parameter	Patientenbezogene Parameter	Medikation	VTE bezogen	Risikofaktoren vor & nach Diagnose
β2-GP IgG AK	Geburtsjahr	Blutdrucksenker	TE vor & nach Diagnosestellung	Stationäre Behandlung
Cardiolipin-IgG AK	Alter bei Diagnosestellung	ASS	Zeit bis zum ersten TE nach Diagnose	Infektion
Lupusantikoagulans	Zeitraum zwischen Erstdiagnose & Erhebung	Clopidogrel	Alter beim ersten TE nach Diagnose	
Protein C Aktiv./Konz.	Geschlecht	Diuretika	Behandlung des ersten TE nach Diagnose	COPD
Protein S Aktiv./Konz.	Körpergröße bei Erhebung	Kontrazeptiva	Antikoagulation bei TE nach Diagnose	Polytrauma
Protein C Mutation	Gewicht bei Erhebung	Insulin	ASS bei TE nach Diagnose	Herzinsuffizienz
Protein S Mutation	Chronische Krankheit vorhanden	sonst. Antidiabetika	Clopidogrel bei TE nach Diagnose	Tumor vor & nach Diagnose
Faktor V Mutation	Rheumatoide Erkrankung vorhanden	Nahrungs-ergänzungsmittel		OP untere Extremität vor & nach Diagnose
Faktor II Mutation	Chronisch-entzündliche Erkrankung vorhanden			Große OP vor & nach Diagnose
PAI1 Mutation	KHK vorhanden			Beinparese vor & nach Diagnose
Faktor VIII Mutation	Chronische Hepatitis B vorhanden			Pulmonalarterien-embolie vor & nach Diagnose
Antithrombin Konz.	Chronische HIV Erkrankung vorhanden			Koronarinfarkt vor & nach Diagnose
Homozystein Konz.	Diabetes mellitus vorhanden			TVT vor & nach Diagnose
	Chronische Arthritis vorhanden			Sonst. TE vor & nach Diagnose
	Positive Familienanamnese für venöse Thromboembolien (nur Blutsverwandte 1. Grades)			Schwangerschafts komplikationen

Tabelle 1: Erhobene Daten

3.2 Das standardisierte Interview

3.2.1 Ziele des Interviews

Parallel zur Auswertung der Patientenakten wurde ein Fragebogen für eine standardisierte Patientenbefragungen entworfen. Ziel dieser Interviews war es, Daten zum Langzeitverlauf einer thrombophilen Gerinnungsstörung zu erheben. Derzeit (Stand Mai 2018) gibt es vor allem publizierte Studien zum Langzeitverlauf in Bezug auf verschiedene VTE (Kyrle et al., 2016). Durch das Interview wird es möglich, den individuellen Verlauf der Thrombophilie-Patienten zu beobachten, da die Patienten ansonsten üblicherweise nur zu Kontrollterminen in der Gerinnungsambulanz des UKS vorstellig wurden wodurch hier, oder bei Miteinbeziehen der Hämostaseologie in anderen Kliniken des UKS, eine Aktualisierung der Katamnese vorgenommen werden konnte. Mit Hilfe des Patientenfragebogens konnte so der gesamte Zeitraum nach der letztmaligen Vorstellung in der Gerinnungsambulanz erfasst werden. Ein wichtiger Aspekt stellt der Einfluss einer thrombophilen Gerinnungsstörung mitsamt den daraus resultierenden Konsequenzen auf die psychische Befindlichkeit des Patienten dar. Dieser Aspekt wurde in keiner der bisher publizierten Studien zu Thrombophilien berücksichtigt.

3.2.2 Struktur des Interviews

Um Fehler aufgrund unterschiedlicher Befragung zu vermeiden, wurde ein standardisierter Fragebogen entworfen (siehe Anlage), dessen 18 Fragen im Folgenden erläutert werden:

Frage 1 & Frage 2 dienen dem Abgleich der Körpermaße.

Frage 3 überprüft, ob der Patient einer größeren Gewichtsänderung unterlag. Damit soll ein eventuell vorhandener Thrombophilie-Risikofaktor erfasst werden (siehe Haas et al., 2016).

Frage 4 erfasst Risikofaktoren, die in bisherigen Vorstellungen nicht bekannt waren oder nicht angegeben wurden.

Frage 5 befasst sich mit der Familienanamnese des Patienten als möglichen Risikofaktor. Es wurden dabei nur Verwandte ersten Grades berücksichtigt.

Frage 6 & Frage 7 überprüfen, ob und welche Antikoagulantien der Patient derzeit einnimmt. Insbesondere eventuell vorhandene Restwirksamkeiten kürzlich abgesetzter Medikamente wurden berücksichtigt.

Frage 8 & Frage 9 erfragen die weitere Medikation des Patienten, ebenfalls unter Berücksichtigung kürzlich abgesetzter Medikamente.

Frage 10 erfasst die körperliche Aktivität des Patienten als Präventionsmaßnahme. Für die statistische Auswertung wurden hierbei 5 Gruppen unterschieden: Keine sportliche Aktivität, gelegentlich Kraft- oder Ausdauersport (einmal alle zwei Wochen bis einmal wöchentlich), mehrmals

wöchentlich Kraft- oder Ausdauersport, täglich Kraft- oder Ausdauersport, Ausübung eines Berufes mit hoher Laufleistung.

Frage 11 befasst sich mit eventuell vorhandenen Schwangerschaften seit der letzten Vorstellung der Patientin in der Gerinnungsambulanz des UKS. Es wurde dabei auch der Verlauf miterfasst.

Frage 12 überprüft die in früheren Vorstellungen diagnostisch oder anamnestisch erfassten stattgehabten thromboembolischen Ereignisse.

Frage 13 & Frage 14 erfasst thromboembolische Ereignisse, die nach der letzten Vorstellung in der Gerinnungsambulanz auftraten. Falls ein solches thromboembolisches Ereignis auftrat, wurde erfragt, wann und unter welchen Umständen es stattfand, welchen Verlauf es nahm und wie es behandelt wurde. Falls mehrere thromboembolische Ereignisse auftraten, wurde dies auch erfasst.

Frage 15 & Frage 16 erfassen sonstige ambulant oder stationär behandlungsbedürftige Erkrankungen, die nach der letzten Vorstellung in der Gerinnungsambulanz des UKS stattfanden (inklusive Zeitangabe). Damit sollen neben der Katamnese auch mögliche Risikokonstellationen für eventuelle thromboembolische Ereignisse abgedeckt werden.

Frage 17 erfasst, in wieweit sich der Patient seelisch belastet gefühlt hat, als er erstmals die Diagnose einer thrombophilen Gerinnungsstörung mitgeteilt bekam. Das Ausmaß der seelischen Belastung wird mittels einer Ratingskala von 0 („überhaupt nicht“) bis 10 („in stärkstem Maße“) angegeben.

Frage 18 : Der Patient soll angeben, in welchem Maße er sich derzeit in seinem Lebensalltag durch das Wissen um die thrombophile Gerinnungsstörung beeinträchtigt fühlt. Auch hier wurde das Maß der gefühlten Einschränkung mittels einer Ratingskala von 0 („überhaupt nicht“) bis 10 („in stärkstem Maße“) angegeben. Weiterhin wird vom Patienten, falls er nicht 0 als Ausmaß der gefühlten Einschränkung angibt, erfragt, wodurch er sich eingeschränkt fühlt.

Darüber hinaus hatten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, am Ende des Fragebogens Anmerkungen zu geben oder Fragen stellen.

3.2.3 Ablauf der Patientenbefragung

Nachdem die für die Studie relevanten Patienten im PACS identifiziert waren, wurde parallel zur Datenextraktion eine Adressliste der potentiellen Teilnehmer für das Telefoninterview erstellt. Im Anschluss wurden 199 Briefsendungen gefertigt, die neben einem Anschreiben einen Aufklärungsbogen zu Zweck und Ablauf der Studie, eine Einwilligungserklärung sowie einen vorfrankierten Rückumschlag enthielten (Siehe Anhang). Es wurde ausdrücklich auf die Möglichkeit telefonischer Rückfragen verwiesen. Des Weiteren wurden die Patienten gebeten, im Falle

einer Einwilligung unter Angabe der Erreichbarkeit ihre Telefonnummer anzugeben. Ging die Einwilligungserklärung im Institut ein, so wurde der Patient, falls er eingewilligt hatte, im Laufe der darauffolgenden Wochen telefonisch kontaktiert. Wenn ein Anruf zu einem Teilnehmer aufgebaut werden konnte, stellte sich der Autor dieser Studie zunächst vor und erinnerte den Patienten an die Einwilligung zum Telefoninterview. War der Patient einverstanden, das Gespräch gleich durchzuführen, so wurden ihm von dem Doktoranden die erste Frage auf dem Fragebogen vorgelesen und nachdem diese beantwortet wurde, fuhr man mit den restlichen Fragen auf dem Fragebogen einzeln fort und erläuterte diese gegebenenfalls. Nach der letzten Frage wurde der Teilnehmer gebeten, eventuell bestehende Fragen, Anmerkungen oder Wünsche zu nennen.

3.3 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in eine mittels des Statistikprogrammes IBM SPSS 25.0 hierfür erstellten Datenbank eingespeist. Jedem in die Studie aufgenommenen Patienten wurde eine Fallzahl zugewiesen, die auch auf dem individuellen Fragebogen der Interviewteilnehmer zwecks Zuordnung vermerkt ist. Aufgrund der Stichprobengröße und des Ergebnisses des Tests auf Normalverteilung wurden Signifikanztestungen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ (5%) festgelegt. Korrelationen wurden nach Spearman berechnet. Die statistische Auswertung dieser Beobachtungsstudie erfolgte unter Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik.

3.3.1 Datenschutzrechtliche Aspekte

Sämtliche personenbezogene Patientendaten wie Name, Anschrift, Geburtstag und -monat wurden nicht in die Datenbank eingetragen. Wie oben bereits erwähnt wurde jedem Patienten eine spezifische Nummer zugeordnet, dank derer die gesammelten und erhobenen Daten vollständig pseudonymisiert verarbeitet werden konnten. Vor Durchführung des Patienteninterviews wurde dessen Aufbau der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes dargelegt und durch ein positives Votum bestätigt (15/17). Die Schlüsselliste, die als einziges Dokument die Fallnummer dem Patienten (inklusive Name, Geburtsdatum und Anschrift) eindeutig zuordnet, wurde handschriftlich erstellt und befindet sich unter Verschluss im Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin. Es wurde hiervon keine Kopie erstellt. Die von den Patienten per Post eingegangene Einwilligungserklärung (gegebenenfalls unter Angabe der Telefonnummer) befindet sich ebenfalls im Institut unter Verschluss und wurden weder digitalisiert noch kopiert. Aus genannten Gründen ist es deshalb unmöglich durch Sichtung der hier aufgeführten Statistiken, der via SPSS® erstellten Datenbank oder der ausgefüllten Fragebögen Rückschlüsse auf die Identität der einzelnen Patienten zu ziehen beziehungsweise die in der Datenbank erfassten Daten personenbezogenen Daten zuzuordnen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Analyse der Patientenakten

4.1.1 Allgemeine Merkmale

Das untersuchte Kollektiv von 199 Patienten setzte sich zu 29,1% (58/199) aus männlichen und zu 70,9% (141/199) weiblichen Patienten zusammen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose einer thrombophilen Gerinnungsstörung betrug 41 Jahre, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 45 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Erhebung 20 Jahre, der älteste 81 Jahre alt.

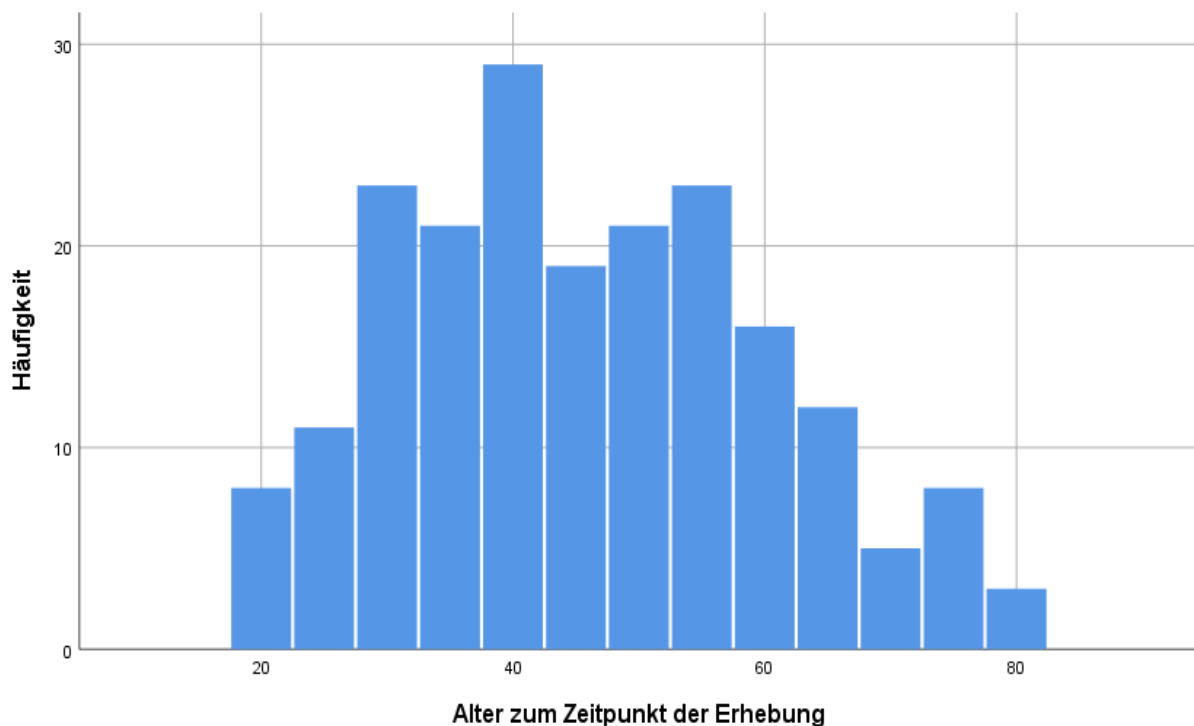


Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erhebung

Der mittlere BMI betrug 26,7 kg/m² bei einer Standardabweichung von 5,2 (Min. 17,6 / Max. 49,1). Bei 17 Patienten konnte er aufgrund fehlender Angaben nicht berechnet werden.

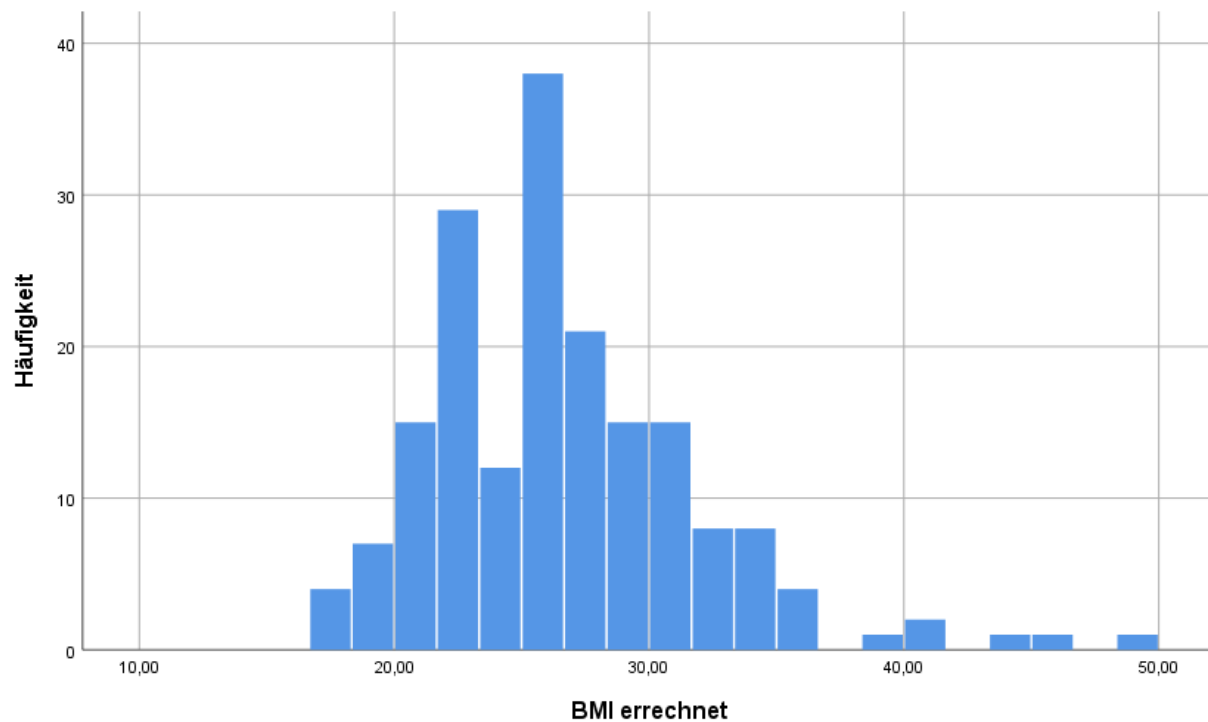


Abbildung 2: BMI Verteilung zum Zeitpunkt der Erhebung

4.1.2 Einschlusskriterien

53 Patienten (26,6%) hatten zum Zeitpunkt der Erhebung erhöhte Werte für Beta 2 – Glykoprotein- IgG Antikörper. 78 (39,2%) hatten erhöhte Cardiolipin- IgG Antikörper. 28 (14,1%) hatten ein erhöhtes Lupusantikoagulans. Bei 20 (10,1%) war eine Kombination aus erhöhtem Beta 2 GP- IgG Antikörper plus Cardiolipin IgG Antikörper vorzufinden, und bei 5 (2,5%) eine Kombination aus Cardiolipin IgG Antikörper plus Lupusantikoagulans. Bei keinem der 199 Patienten fand sich eine Kombination aus Beta 2 GP IgG- Antikörper plus Lupusantikoagulans ohne Cardiolipin IgG Antikörper. 22 der Patienten (11,1%) waren zum Zeitpunkt der Erhebung „triplepositiv“, es ließ sich also eine Kombination aus erhöhtem Beta2 IgG Antikörper plus Cardiolipin IgG Antikörper plus Lupusantikoagulans feststellen.

APA Kombinationen	Häufigkeit	Prozent
Beta2 GP + Cardiolipin	20	10,1
Cardiolipin + Lupusantikoagulans	5	2,5
Triple-Positiv	22	11,1
Doppel- oder Triple-Positiv	47	23,6
Gesamtstichprobe	199	100,0

Tabelle 2: Häufigkeit kombinierter Antiphospholipid-Antikörper

Bei 85 Patienten (42,7%) fand sich eine verringerte Aktivität bzw. Konzentration von Protein S, bei 22 (11,1%) eine verringerte Aktivität bzw. Konzentration von Protein C. Bei 54 Patienten (27,1%) lag eine heterozygote Faktor V Typ Leiden- Mutation vor, bei 32 (16,1%) eine homozygote Faktor V

Typ Leiden-Mutation. 38 Patienten (19,1%) hatten eine heterozygote Faktor II Mutation G20210A, 7 (3,5%) eine homozygote Faktor II Mutation. 32 Patienten (16,1%) wiesen eine kombinierte heterozygote Faktor V / Faktor II Mutation auf. Je zwei Patienten (1%) haben eine Kombination aus Faktor V homozygot & Faktor II heterozygot beziehungsweise eine Kombination aus Faktor V heterozygot & Faktor II homozygot. Ein Patient (0,5%) hat eine Kombination aus Faktor V und Faktor II homozygot.

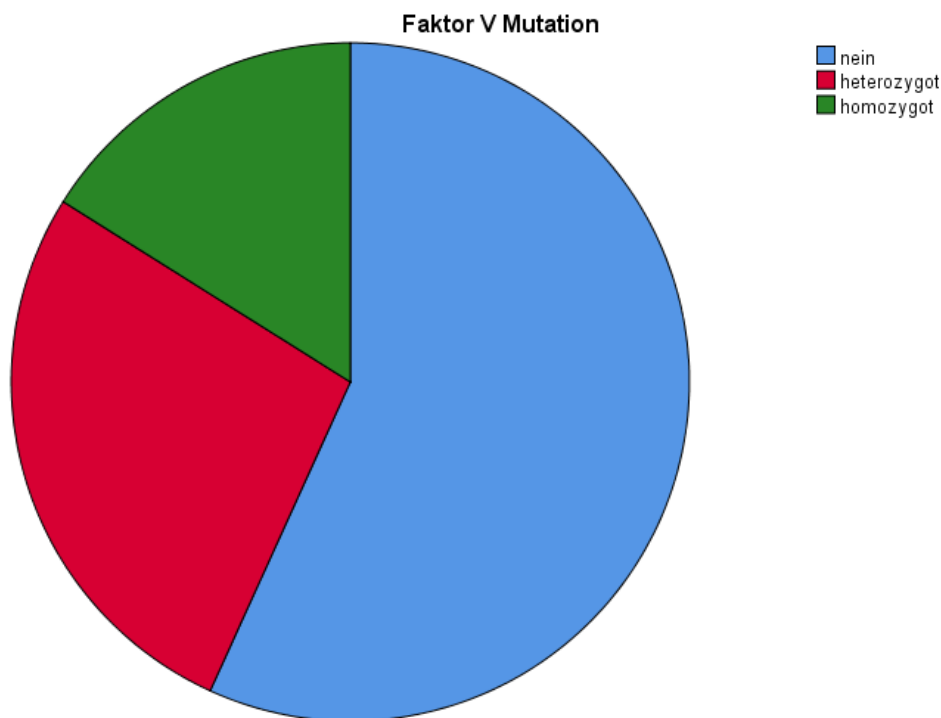


Abbildung 3: Vorkommen Faktor V Mutation

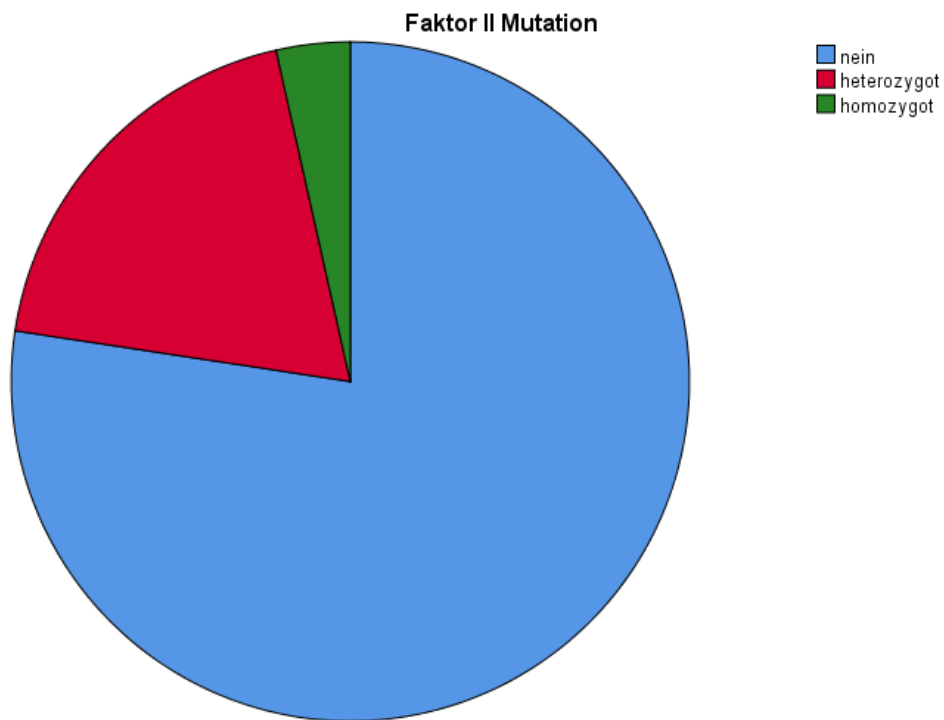


Abbildung 4: Vorkommen Faktor II Mutation

Faktor V & Faktor II Kombinationen	Häufigkeit	Prozent
Faktor V heterozygot + Faktor II heterozygot	32	16,1
Faktor V homozygot + Faktor II heterozygot	2	1,0
Faktor V heterozygot + Faktor II homozygot	2	1,0
Faktor V homozygot + Faktor II homozygot	1	0,5
Gesamtstichprobe	199	100

Tabelle 3: Häufigkeit kombinierter Faktor V & Faktor II Mutationen

4.1.3 Weitere Parameter

Weiter Patientenmerkmale	Häufigkeit	Prozent
Chronische Faktor VIII Erhöhung	67	33,7
Hyperhomocysteinämie	36	18,1
Antithrombin-Mangel	1	0,5
PAI 1 4G/5G Mutation (heterozygot)	15	7,5
PAI 1 4G/4G Mutation (homozygot)	4	2,0
Positive Familienanamnese für venöse Thromboembolien (nur Blutsverwandte 1. Grades)	127	63,8
Rheumatische Erkrankungen	8	4,0
Rheumatoide Arthritis	16	8,0
Chronische HIV Infektion	1	0,5
Chronische Hepatitis B Infektion	0	0,0
Sonst. Chronisch-entzündliche Erkrankungen	20	10,1
Diabetes Mellitus (Typ irrelevant)	3	1,5
Gesamtstichprobe	199	100,0

Tabelle 4: Weitere Patientenmerkmale

Medikation	Häufigkeit	Prozent
ASS	19	9,5
Clopidogrel	5	2,5
Antihypertonika	48	24,1
Diuretika	8	4,0
Orale Kontrazeptiva	8	4,0
Insulin	2	1,0
Sonstige Antidiabetika	0	0,0
Nahrungsergänzungsmittel	22	11,1
Gesamtstichprobe	199	100,0

Tabelle 5: Medikation

4.1.4 Thromboembolien vor Diagnosestellung

138 von 199 Patienten (69,3%) hatten vor Diagnosestellung einer thrombophilen Gerinnungsstörung bereits eine oder mehrere Erkrankungen, die auf eine Übergerinnbarkeit des Blutes zurückzuführen sind. 61 Patienten (30,7%) hatten vor Diagnosestellung kein thromboembolisches Ereignis.

77 von 199 Patienten (38,7%) hatten vor Diagnosestellung je 1 thromboembolisches Ereignis. Die Gesamtheit dieser Ereignisse verteilt sich wie folgt:

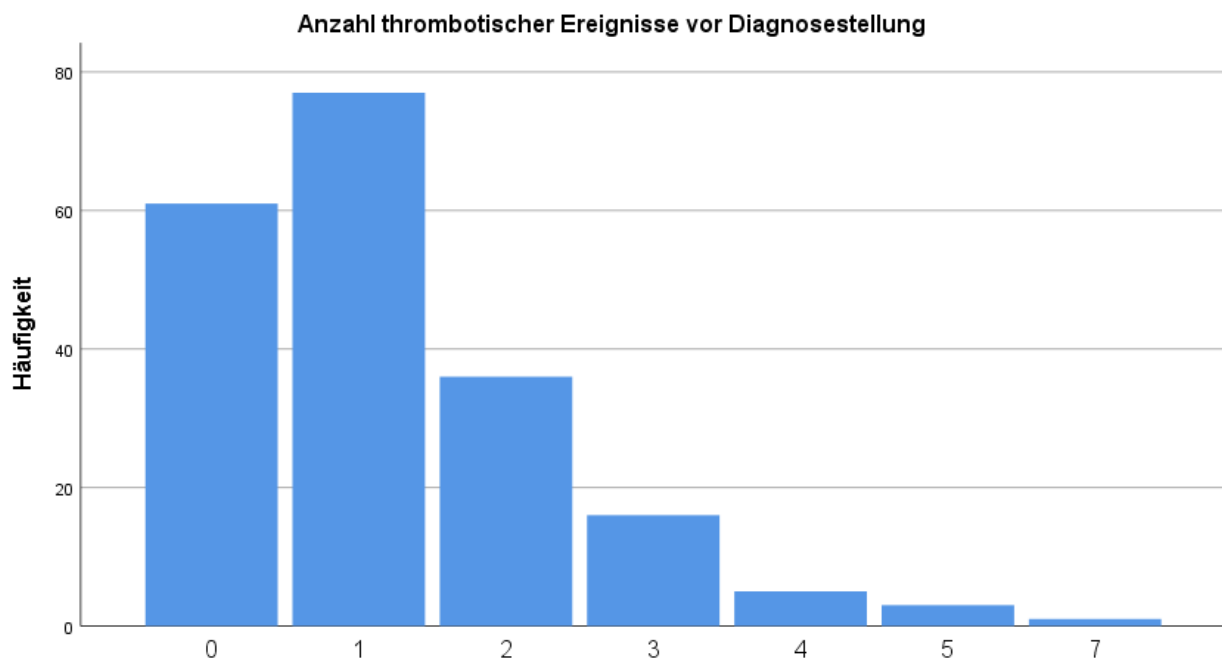


Abbildung 5: Verteilung Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung

28 Patienten (14,1%) hatten eine Pulmonalarterienembolie vor Diagnosestellung, 103 Patienten (51,8%) eine tiefe Venenthrombose, 7 Patienten (3,5%) einen Myokardinfarkt, sowie 40 Patienten (20,1%) ein sonstiges thromboembolisches Ereignis.

4.2 Patienteninterviews

Von 200 angeschriebenen potentiellen Interviewteilnehmern wurden 186 Anschreiben erfolgreich postalisch zugestellt. 94 Patienten verschickten eine Rückantwort, wovon sich 90 Patienten zu dem Interview bereit erklärten. Letzten Endes konnten 84 Patienten erreicht werden, mit denen der Fragebogen durchgegangen werden konnte.

Bei Patienten, die nicht an der telefonischen Befragung teilnahmen, lässt sich der weitere Verlauf nach letztmaliger Vorstellung in der Gerinnungsambulanz nicht nachvollziehen. Hierdurch ist es sowohl unmöglich, eine umfassende Epikrise erstellen zu können (insbesondere mit Blick auf neu aufgetretene Thrombosen), als auch die aktuelle Medikation in Erfahrung zu bringen. Speziell die psychischen Aspekte einer thrombophilen Gerinnungsstörung bleiben bei diesen Patienten im Verborgenen. Aus oben genannten Gründen verändert sich die Stichprobengröße abhängig davon, ob nun der Parameter „thromboembolische Ereignisse nach Diagnosestellung“ (in diesem Fall ist N=88), oder die psychische Befindlichkeit sowie die sportliche Betätigung (N=84) betrachtet wird. Die Diskrepanz zwischen den beiden aufgeführten Stichprobengrößen kommt dadurch zustande, dass vier Patienten, die nicht am Telefoninterview teilgenommen haben und nach ihrer Diagnosestellung eine Thrombose erlitten haben, in der Gerinnungsambulanz vorstellig wurden und dieses thromboembolische Ereignis nach Diagnosestellung deshalb erfasst werden konnte, auch wenn zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine anderen aktuellen Daten vorlagen. Die Angaben aller befragten Studienteilnehmer stimmten bezüglich der anamnestisch erfassten prädiagnostisch stattgehabten thromboembolischen Ereignisse mit den Angaben in der elektronischen Patientenakte überein.

4.2.1 Antikoagulation

Von 88 Patienten nahmen 43 Patienten (48,9%) Antikoagulantien ein. 45 Patienten (51,1%) nahmen keine derartigen Substanzen ein. Die Art der Antikoagulation verteilt sich wie folgt:

Antikoagulation bei Erhebung	Häufigkeit	Prozent
keine	45	51,1
Heparin	6	6,8
Xa-Inhibitor	13	14,8
Vitamin K- Antagonist	24	27,3
Gesamtstichprobe	88	100,0

Tabelle 6: Antikoagulation bei Erhebung

Durch die Fragen 6 & 7 wurde die derzeitige Antikoagulation der Patienten beziehungsweise kürzlich stattgehabte Änderung des Medikationsplanes erfasst.

4.2.2 Thromboembolien nach Diagnosestellung

12 Patienten (13,6%) hatten nach Diagnosestellung einer thrombophilen Gerinnungsstörung ein oder mehrere thromboembolische Ereignisse. 76 Patienten (86,4%) hatten kein thromboembolisches Ereignis nach Diagnosestellung. Die genaue Verteilung wird in folgender Tabelle dargestellt:

Thromboembolische Ereignisse nach Diagnose	Häufigkeit	Prozent
0	76	86,4
1	10	11,4
2	2	2,3
Gesamtstichprobe	88	100,0

Tabelle 7: Anzahl thromboembolischer Ereignisse nach Diagnosestellung

Keiner der in Tabelle 7 aufgeführten 12 Patienten mit Thromboembolien hatte zum Zeitpunkt eines ersten thromboembolischen Ereignisses nach Diagnosestellung Antikoagulantien zu sich genommen. Im Einzelnen stellt sich die Situation dieser 12 Patienten wie folgt dar: 3 Patienten erlitten einen cerebralen Infarkt, ein Patient erlitt 2 Pulmonalarterienembolien, 2 Patienten erlitten eine Pulmonalarterienembolie, 3 Patienten erlitten eine tiefe Venenthrombose, ein Patient erlitt eine Thrombophlebitis, ein Patient erlitt eine Analvenenthrombose, ein Patient erlitt eine Thrombophlebitis und eine tiefe Venenthrombose.

Die Behandlung des ersten thromboembolischen Ereignisses nach Diagnosestellung wird im Folgenden dargestellt:

Behandlung der ersten VTE nach Diagnose	Häufigkeit	Prozent
keine Angabe möglich	2	16,7
Vitamin K- Antagonisten	2	16,7
Clopidogrel	1	8,3
Heparin vorübergehend	3	25,0
Heparin vorübergehend, dann Xa-Inhibitor	1	8,3
Heparin vorübergehend, dann Vit. K- Antagonist	1	8,3
Xa- Inhibitor	1	8,3
Lokales Antiphlogisitikum	1	8,3
Gesamt	12	100,0

Tabelle 8: Behandlung des ersten thromboembolischen Ereignisses nach Diagnosestellung

Die Relation zwischen vor Diagnose vorhanden thromboembolischen Ereignissen und nach Diagnosestellung aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen lässt sich wie folgt aufschlüsseln:

		VTE vor Diagnose vorhanden?		Gesamt
		<i>Nein</i>	<i>Ja</i>	
VTE nach Diagnose vorhanden?	<i>Nein</i>	19	57	76
	<i>Ja</i>	3	9	12
Gesamt		22	66	88

Tabelle 9: Kreuztabelle thromboembolisches Ereignis vor & nach Diagnosestellung

66 der 88 Patienten (75%) hatten vor Diagnosestellung ein thromboembolisches Ereignis, 22 Patienten (25%) hatten keines. 57 Patienten hatten vor, aber nicht nach Diagnosestellung ein thromboembolisches Ereignis. 19 Patienten hatten weder vor noch nach Diagnosestellung ein thromboembolisches Ereignis. 9 Patienten hatten sowohl vor als auch nach Diagnosestellung ein thromboembolisches Ereignis. Drei Patienten hatten nach Diagnosestellung ein erstmalig aufgetretenes thromboembolisches Ereignis.

Anhand der Verhältnisgleichheit der einzelnen Werte zueinander ($9:3 = 57:19$) lässt sich eine Tendenz erkennen, die auch in einem anschließend durchgeführten Chi-Quadrat Test bestätigt werden konnte: Das Vorhandensein eines thromboembolischen Ereignisses vor Diagnosestellung hatte keinen Einfluss darauf, ob nach Diagnosestellung ein thromboembolisches Ereignis eintrat (Asymptotische Signifikanz beidseitig: 1,000).

4.2.3 Weitere Patientenmerkmale

Von 88 Patienten mit validem Langzeitverlauf, also von denen eine vollständige Epikrise existiert, sind 26 (29,5%) Männer und 62 (70,5%) Frauen. 25 der 84 Interviewteilnehmer (29,8%) sind Männer, 59 (70,2%) Frauen. 9 von 62 Patientinnen mit validem Langzeitverlauf (14,5%) hatten im Beobachtungszeitraum Schwangerschaftskomplikationen. 5 von 59

interviewten Patientinnen (8,5%) waren im Beobachtungszeitraum aktuell schwanger oder postpartal.

Die Interviewteilnehmer wurden auch nach ihrer sportlichen Aktivität befragt.

Die Antworten verteilten sich wie folgt:

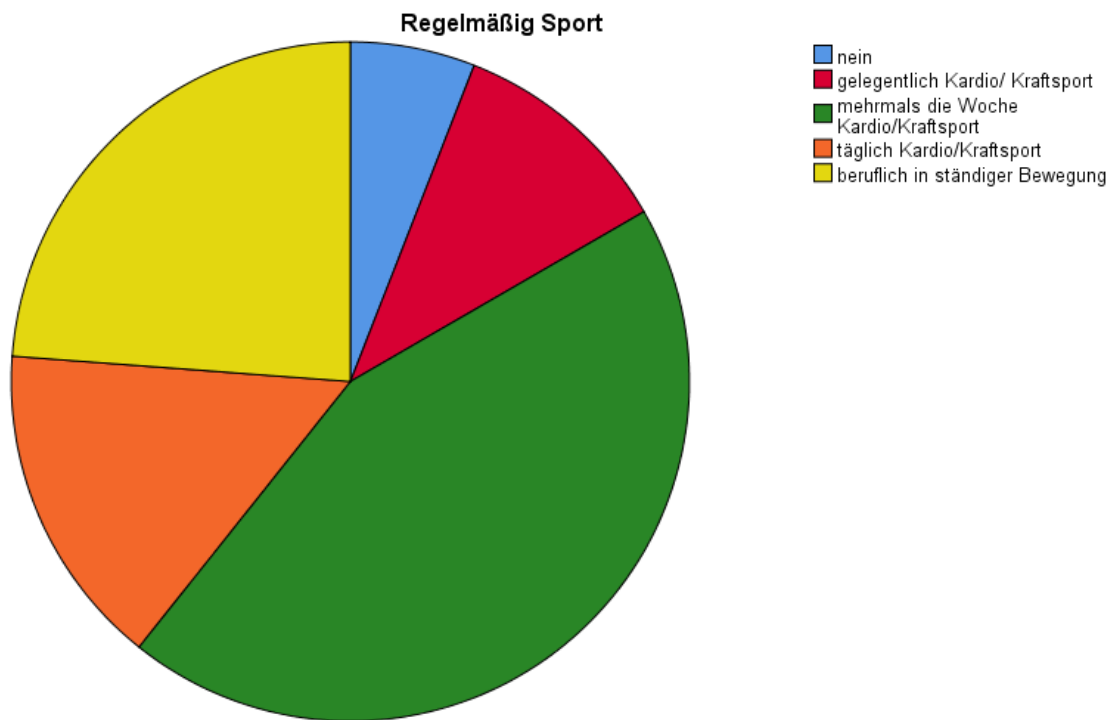


Abbildung 6: Verteilung sportliche Betätigung

Die meisten der befragten Patienten (37 Patienten beziehungsweise 44%) gaben an, dass sie mehrmals die Woche Kraft- oder Ausdauersport betreiben. Weiterhin betreiben also 79 der 84 Befragten (94%) mindestens einmal wöchentlich Sport.

4.2.4 Psychische Faktoren

Die Interviewteilnehmer wurden in Frage 17 und Frage 18 nach den Auswirkungen ihrer thrombophilen Gerinnungsstörung auf die psychische Befindlichkeit befragt.

Die psychische Belastung der 84 Interviewteilnehmer durch die Diagnosestellung stellt sich wie folgt dar:

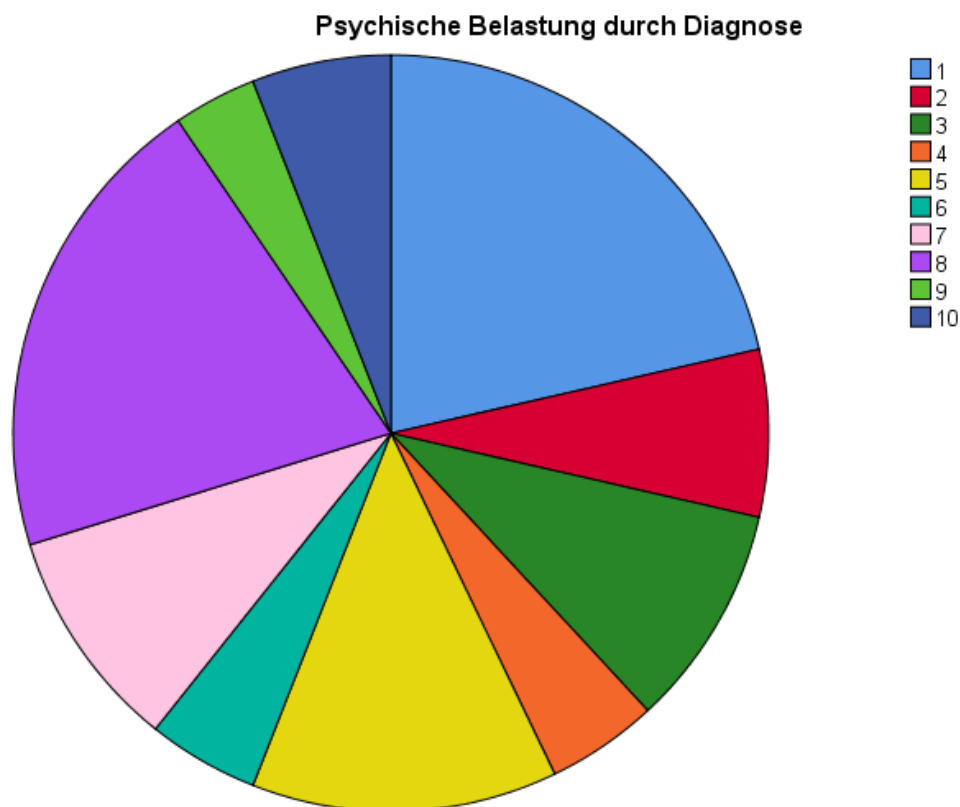


Abbildung 7: Verteilung psychische Belastung durch Diagnose

Die mittlere psychische Belastung durch die Diagnose einer thrombophilen Gerinnungsstörung beträgt 4,98, der Median liegt bei 5. Die Standardabweichung beträgt 2,97. Der am häufigsten angegebene Grad der Belastung ist „1“ (18 Patienten beziehungsweise 21,4%); diese Patienten fühlten sich durch die Diagnosestellung in keinsten Weise psychisch belastet. Der zweithäufigste Grad ist „8“ (17 Patienten beziehungsweise 20,2%). Diese Patienten fühlten sich stark belastet.

Die aktuelle gefühlte Einschränkung der 84 Interviewteilnehmer durch die Thrombophilie im Alltag stellt sich wie folgt dar:

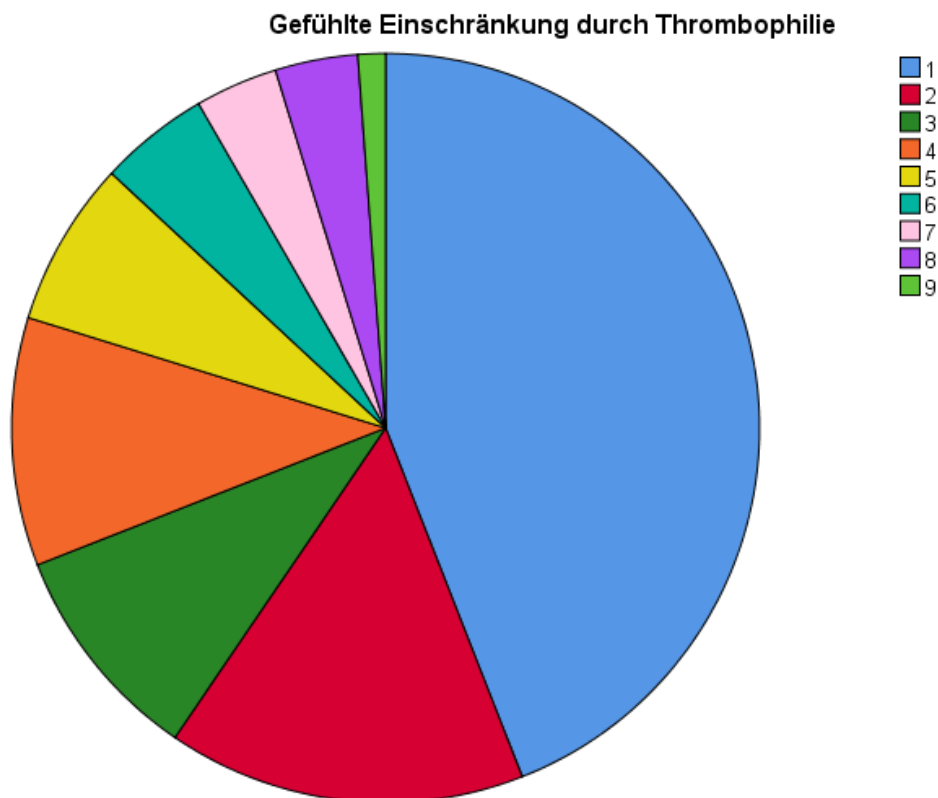


Abbildung 8: Verteilung gefühlte Einschränkung durch Thrombophilie

Die mittlere gefühlte Einschränkung durch die Thrombophilie im Alltag beträgt 2,75. Der Median liegt bei 2. Die Standardabweichung beträgt 2,15. Der am häufigsten angegebene Grad der Einschränkung (37 Patienten beziehungsweise 44%) ist „1“; diese Patienten fühlen sich also im Alltag in keinster Weise durch ihre thrombophile Gerinnungsstörung eingeschränkt. Die Teilnehmer, die bei der Frage nach der gefühlten Einschränkung mehr als 1 angegeben hatten (insgesamt 47 Patienten), wurden nach dem Grund für die Einschränkung gefragt. Das Ergebnis ist das Folgende:

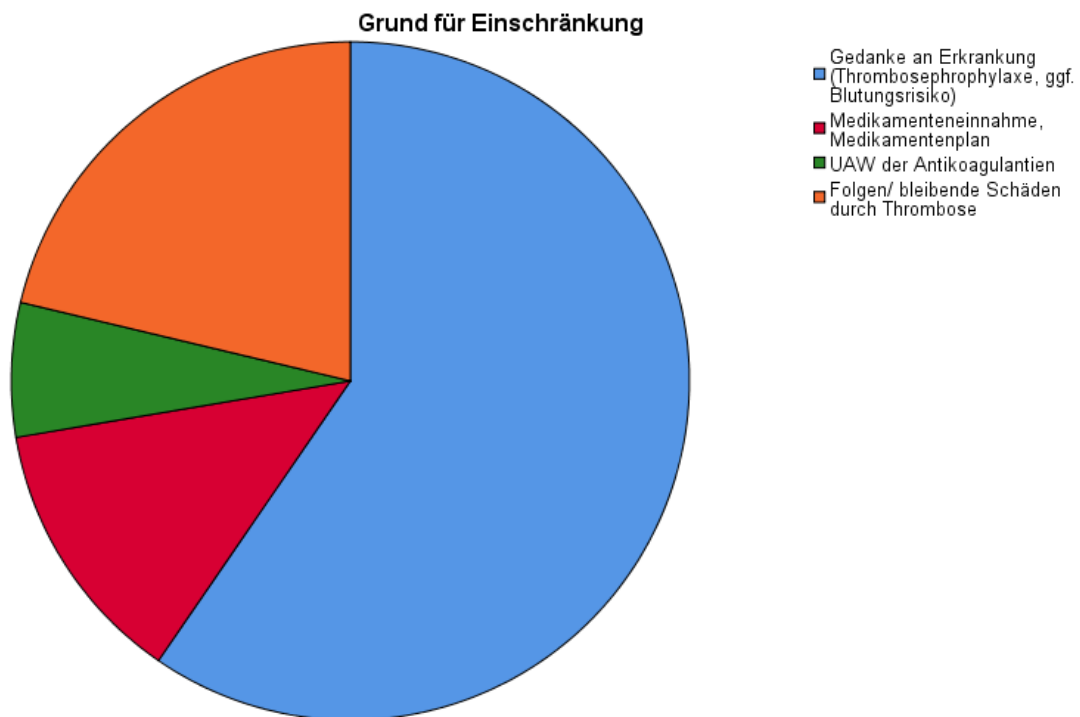


Abbildung 9: Grund für Einschränkung

28 Patienten (59,6%) gaben als Grund für die Einschränkung den Gedanken an die thrombophile Disposition bzw. die erlittene Thrombose an. Darunter verstehen sich z.B. Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe, das Bewusstsein einer erhöhten Blutungsgefahr bei Antikoagulation sowie das Wissen um die Krankheit. 10 Patienten (21,3%) leiden unter Folgeschäden eines thromboembolischen Ereignisses. 6 Patienten (12,8%) empfinden die Medikamenteneinnahme beziehungsweise das Einhalten eines festen Medikamentenplans als einschränkend. 3 Patienten (6,4%) fühlen sich durch Nebenwirkungen der Antikoagulantien eingeschränkt.

Es wurde geprüft, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der psychischen Belastung durch Diagnosestellung und der gefühlten Einschränkung durch die Thrombophilie besteht. Die statistische Auswertung ergab folgendes:

Ausgabe der Korrelationsberechnung

			Psychische Belastung durch Diagnose	Gefühlte Einschränkung durch Thrombophilie
Spearman-Rho	Psychische Belastung durch Diagnose	Korrelationskoeffizient	1,000	,422**
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	84	84
	Gefühlte Einschränkung durch Thrombophilie	Korrelationskoeffizient	,422**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	84	84

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 10: Korrelation psychische Belastung durch Diagnose - gefühlte Einschränkung durch Thrombophilie

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt .422 auf einem Signifikanzniveau von 0,01. Hiermit wurde festgestellt, dass ein geringer bis mäßiger, aber hochsignifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Merkmalen besteht.

Weiterhin wurde untersucht, wie das Ausmaß der gefühlten Einschränkung bei den einzelnen angegebenen Gründen für eine Einschränkung verhält:

Mittelwertausgabe Gefühlte Einschränkung durch Thrombophilie nach Gründen

Grund für Einschränkung	Mittelwert	N	Standardabweichung
Gedanke an Erkrankung (Thrombosephrophylaxe, ggf. Blutungsrisiko)	3,43	28	1,597
Medikamenteneinnahme, Medikamentenplan	3,17	6	1,602
UAW der Antikoagulantien	6,67	3	1,155
Folgen/ bleibende Schäden durch Thrombose	5,70	10	2,163
Insgesamt	4,09	47	2,031

Tabelle 11: Gefühlte Einschränkung nach Gründen

Am niedrigsten war die gefühlte Einschränkung mit 3,17 bei Patienten, die sich durch die Medikamenteneinnahme beziehungsweise den Medikamentenplan eingeschränkt fühlen. Am höchsten war die gefühlte Einschränkung bei Patienten, die sich durch die Nebenwirkungen der Antikoagulantien eingeschränkt fühlen. Allerdings haben die Werte aufgrund der geringen Stichprobe nur beschränkt Aussagekraft.

Es wurde untersucht, wie sich das Ausmaß der gefühlten Einschränkung in Bezug auf die Antikoagulation verhält:

Mittelwertausgabe Gefühlte Einschränkung in Bezug auf Antikoagulation

Antikoagulation	Mittelwert	N	Standardabweichung
keine	2,39	44	1,979
Heparin	3,33	3	3,215
Xa-Inhibitor	3,31	13	2,175
Vitamin K- Antagonist	3,04	24	2,331
Insgesamt	2,75	84	2,150

Tabelle 12: Gefühlte Einschränkung in Bezug auf Antikoagulation

Es konnte kein Unterschied gefunden werden.

Für die Studie relevant ist ebenfalls, ob sich die gefühlte Einschränkung im Mittel verändert, je nachdem, ob die Befragten vor bzw. nach Diagnosestellung thromboembolische Ereignisse erlitten.

Mittelwertausgabe Gefühlte Einschränkung in Bezug auf thromboembolische Ereignisse vor Diagnosestellung

Thromboembolisches Ereignis vor Diagnosestellung?	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	2,43	21	1,912
ja	2,86	63	2,228
Insgesamt	2,75	84	2,150

Tabelle 13: Mittelwert Gefühlte Einschränkung in Bezug auf Thromboembolien vor Diagnosestellung

Bei thromboembolischen Ereignissen vor Diagnosestellung lässt sich keine auffällige Mittelwertabweichung der gefühlten Einschränkung feststellen.

Aufgeteilt auf die Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung ergibt sich folgendes Bild:

Mittelwertausgabe Gefühlte Einschränkung durch Thrombophilie in Bezug auf die Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung

Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
0	2,43	21	1,912
1	3,21	33	2,355
2	2,29	17	2,054
3	2,13	8	1,808
4	3,33	3	3,215
5	4,00	2	1,414
Insgesamt	2,75	84	2,150

Tabelle 14: Gefühlte Einschränkung in Bezug auf Anzahl Thromboembolien vor Diagnosestellung

Gefühlte Einschränkung in Bezug auf thromboembolische Ereignisse nach Diagnosestellung

Thromboembolisches Ereignis nach Diagnosestellung?	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
nein	2,63	76	2,039
ja	3,87	8	2,949
Insgesamt	2,75	84	2,150

Tabelle 15: Gefühlte Einschränkung in Bezug auf Thromboembolien nach Diagnosestellung

Bei thromboembolischen Ereignissen nach Diagnosestellung lässt sich eine Mittelwertabweichung größer 1 in der gefühlten Einschränkung feststellen, die allerdings innerhalb der Standardabweichung liegt.

Relevant ist ebenfalls, ob sich die psychische Belastung durch die Diagnosestellung in Bezug auf zuvor stattgehabte thromboembolische Ereignisse verändert:

Mittelwertausgabe Psychische Belastung durch Diagnose in Bezug auf thromboembolische Ereignisse vor Diagnosestellung

Thromboembolisches Ereignis vor Diagnosestellung?	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
nein	4,00	21	2,739
ja	5,30	63	3,014
Insgesamt	4,98	84	2,986

Tabelle 16: Psychische Belastung in Bezug auf Thromboembolien vor Diagnosestellung

Hier lässt sich eine Mittelwertabweichung von 1,3 beobachten, die allerdings ebenfalls innerhalb der Standardabweichung liegt.

Aufgeteilt auf die Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung ergibt sich folgendes Bild:

Mittelwertausgabe Psychische Belastung durch Diagnose in Bezug auf die Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung

Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
0	4,00	21	2,739
1	5,18	33	2,952
2	6,18	17	2,698
3	4,88	8	3,682
4	1,33	3	,577
5	7,50	2	,707
Insgesamt	4,98	84	2,986

Tabelle 17: Psychische Belastung in Bezug auf die Anzahl Thromboembolien vor Diagnosestellung

4.3 Langzeitanalyse des klinischen Verlaufs

Durch Zusammenführen der Daten aus den Krankenakten und den Telefoninterviews lassen sich Aussagen zum langfristigen Verlauf beziehungsweise zur Katamnese der Patienten treffen. Hierdurch lassen sich gegebenenfalls auch besondere Risikokonstellationen für thromboembolische Ereignisse erfassen.

4.3.1 Beobachtungszeitraum

Der mittlere Beobachtungszeitraum aller Patienten, also der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose der Thrombophilie und der Datenerhebung für die Studie, beträgt 44,6 (3-237) Monate, der Median liegt bei 41 Monaten. Die Standardabweichung beträgt 30,2 Monate. Der mittlere Beobachtungszeitraum der 88 Patienten mit validem Langezeitverlauf, also von denen eine vollständige Epikrise existiert, beträgt 41,7 Monate, der Median liegt bei 35,5 Monaten. Die Standardabweichung beträgt 30,3 Monate. Der geringste Beobachtungszeitraum liegt bei 3 Monaten, der größte bei 237.

4.3.2 Kaplan-Meier Analyse

Es wurden für verschiedene Konstellationen Analysen des klinischen Verlaufs durchgeführt.

Die Kaplan-Meier Kurve für die 88 Patienten mit vollständiger Epikrise stellt sich folgendermaßen dar:

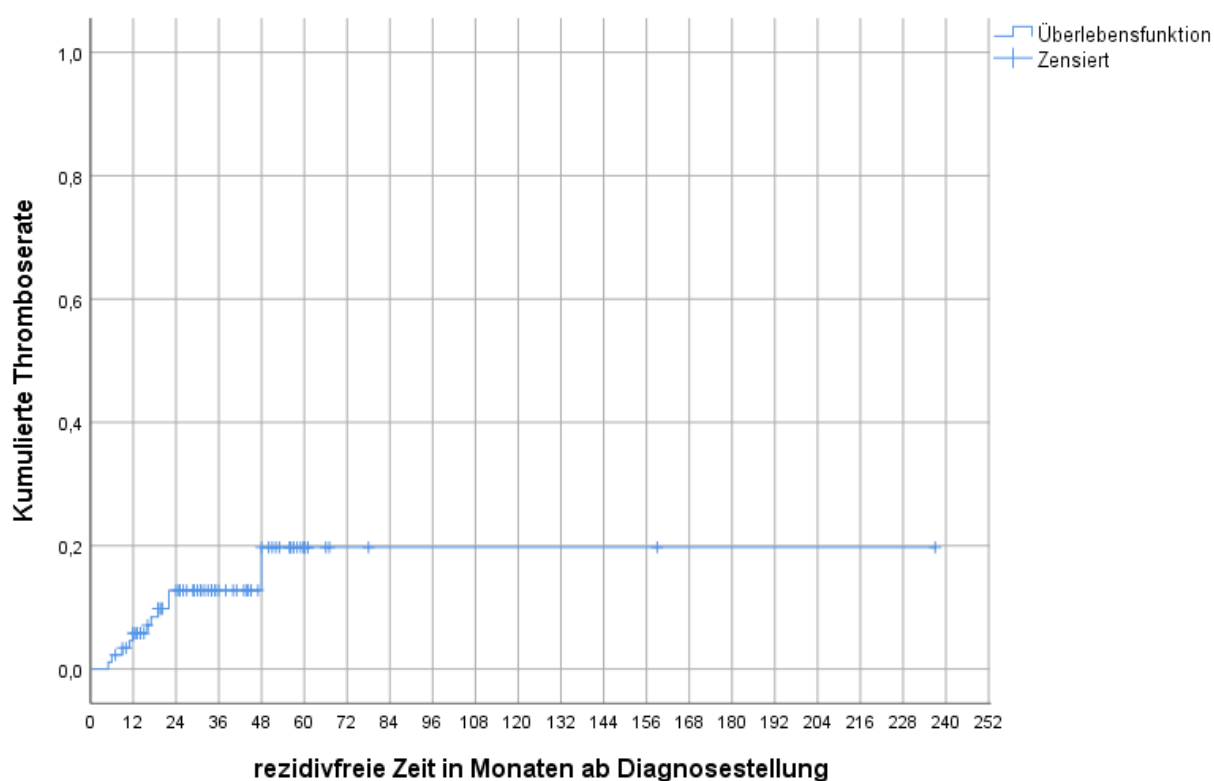
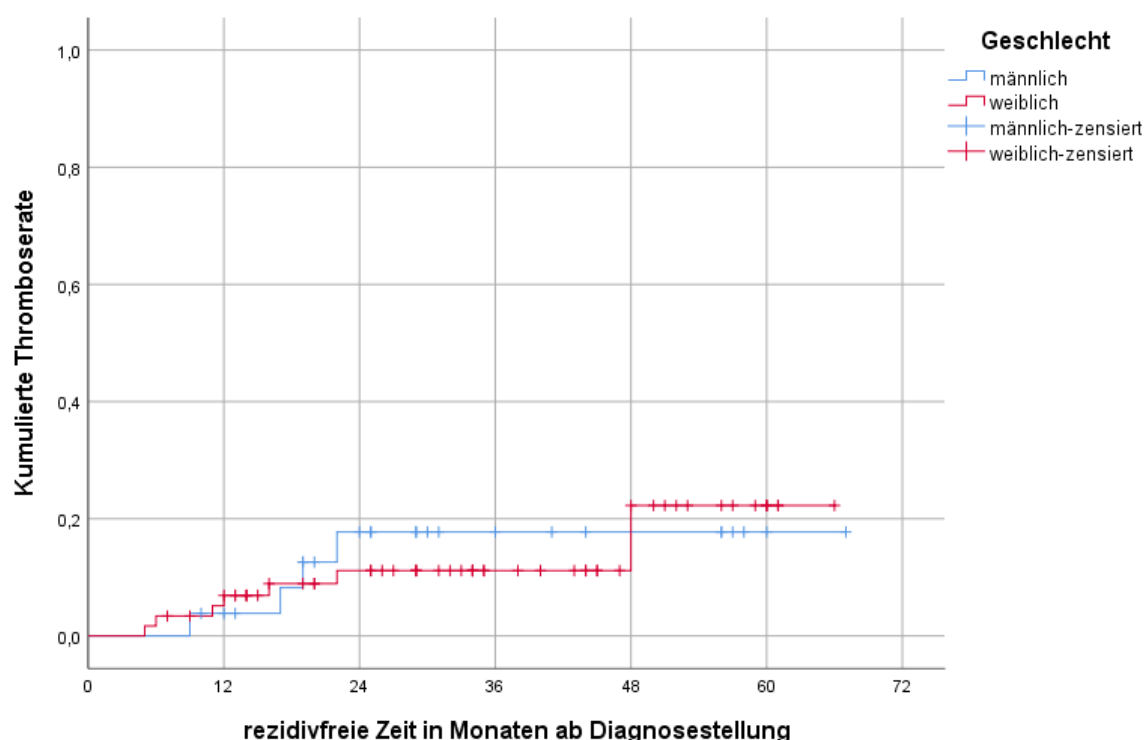


Abbildung 10: Verlauf aller 88 Patienten mit vollständiger Epikrise

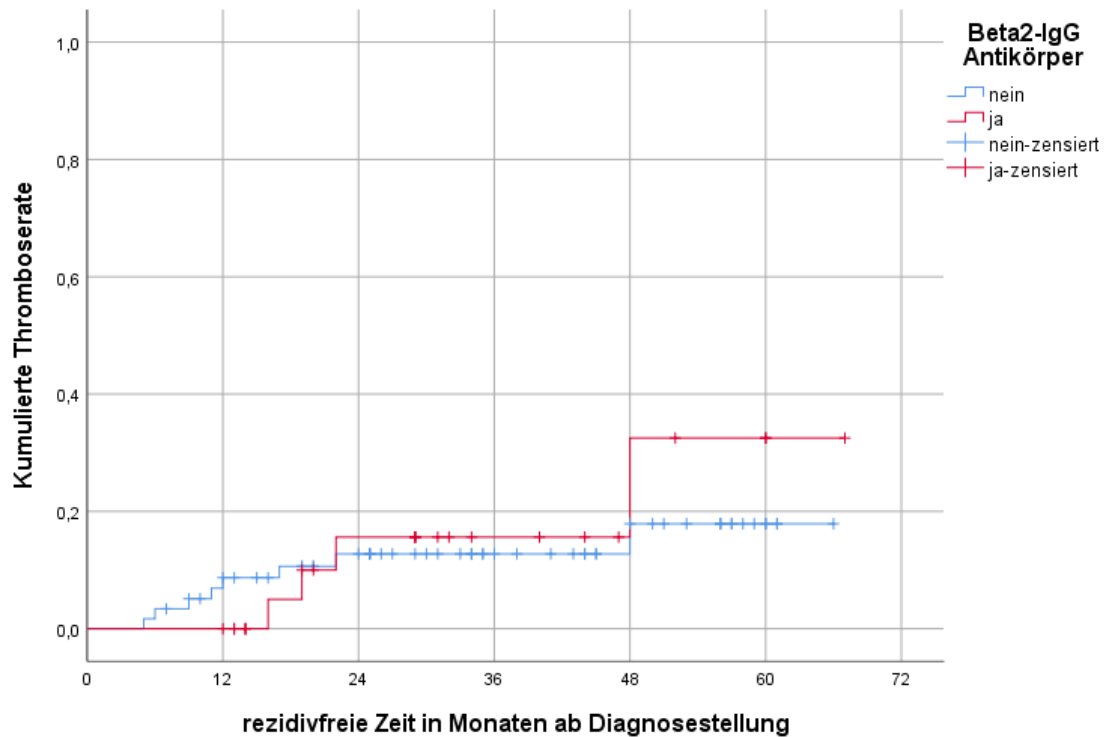
Von den 88 Patienten entwickelten 12 während des Nachbeobachtungszeitraums eine Thrombose. Die mittlere Zeit bis zum Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses nach Diagnosestellung beträgt 19,6 Monate. Die Standardabweichung beträgt 4,2 Monate. Die kürzeste Zeit beträgt 5 Monate, die längste 48 Monate. 10 der 12 Patienten entwickelten ihr thromboembolisches Ereignis innerhalb von 22 Monaten nach Diagnosestellung. Die kumulierte Thromboserate beträgt 19,7%.

Bei 85 der 88 Patienten lag ein Beobachtungszeitraum kleiner 72 Monate vor (siehe Abbildung 10). Der Beobachtungszeitraum der übrigen Patienten lag jeweils bei 78, 159 und 237 Monaten. Um eine verzerrte Darstellung der Kaplan-Meier Kurven zu vermeiden und da ab 49 Monaten nach Diagnosestellung kein thromboembolisches Ereignis auftrat, wurden auf Empfehlung des biometrischen Instituts hin alle Patienten in weitere Kaplan-Meier Analysen eingeschlossen, deren Beobachtungszeitraum weniger als 72 Monate betrug. Dies waren 85 Patienten, also 97% des Kollektivs. Im Nachfolgenden werden Überlebenskurven für verschiedene Patientenmerkmale dargestellt, wobei vorausgegriffen wird, dass sich aufgrund der Stichprobengröße beziehungsweise des Studiendesigns keine der angegebenen Schätzer auf einem Signifikanzniveau von 5 Prozent unterscheiden (siehe Diskussion).



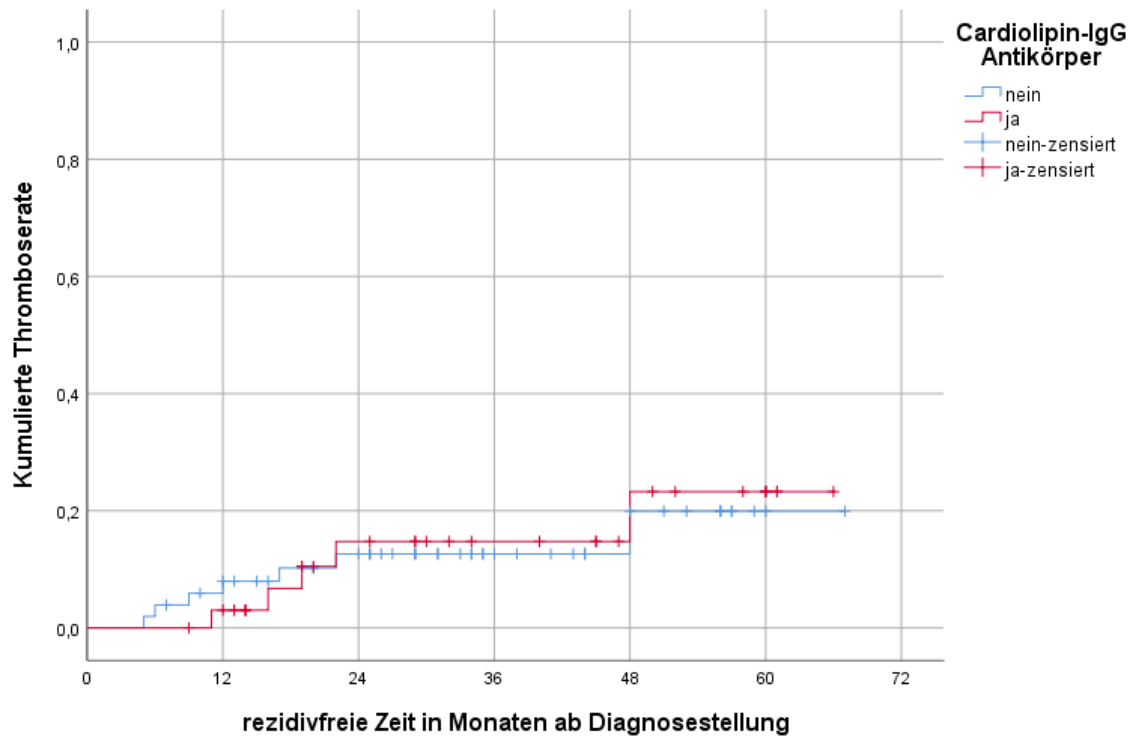
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: männlich 17,7%, weiblich 22,3%

Abbildung 11: Langzeitvergleich Geschlecht



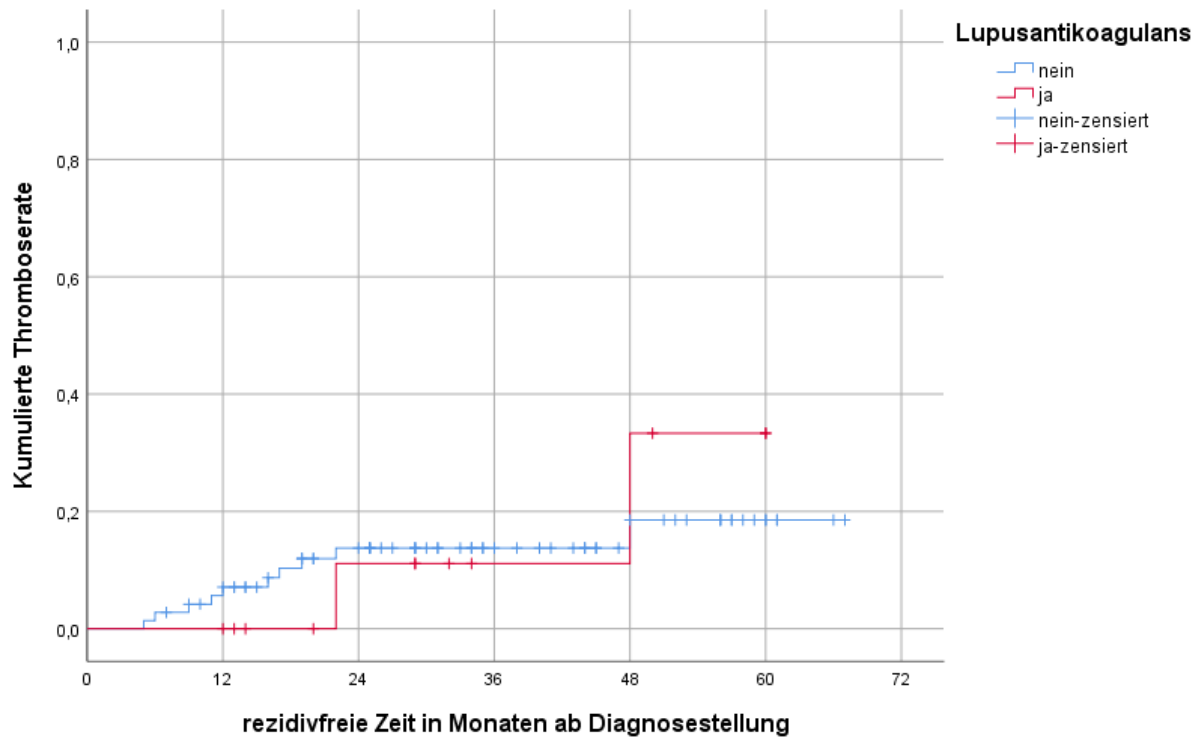
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 17,9% ; „ja“ 32,5%

Abbildung 12: Langzeitvergleich Beta2 IgG



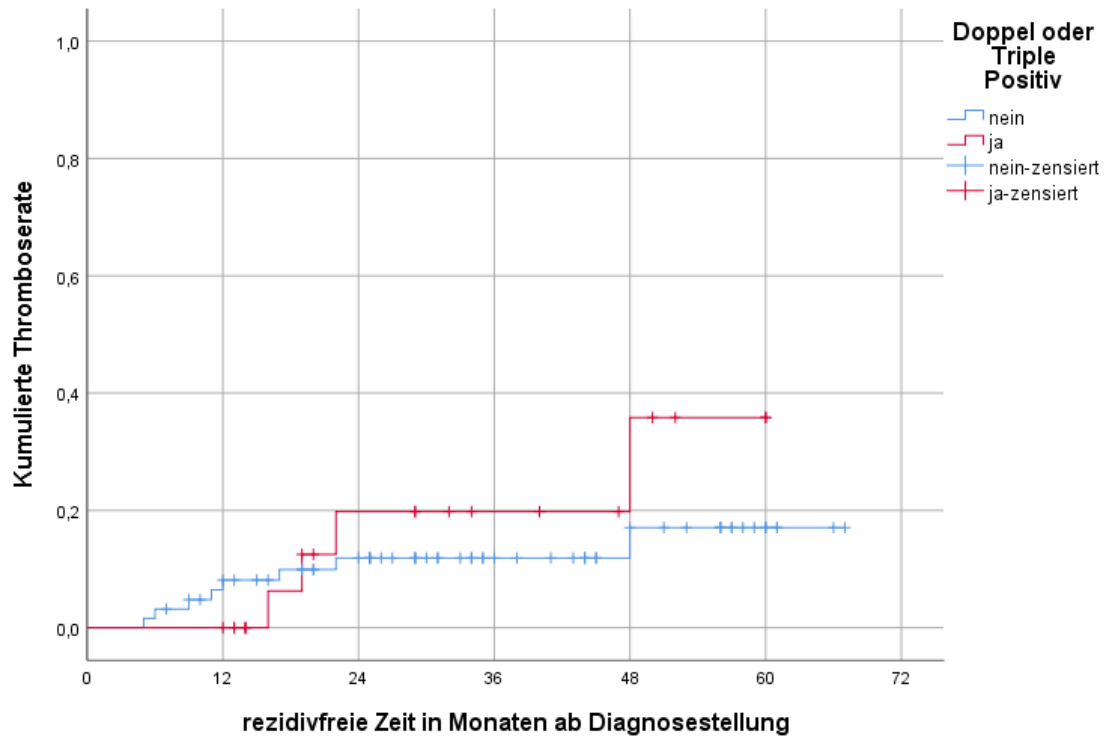
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 19,9% ; „ja“ 23,3%

Abbildung 13: Langzeitvergleich Cardiolipin IgG



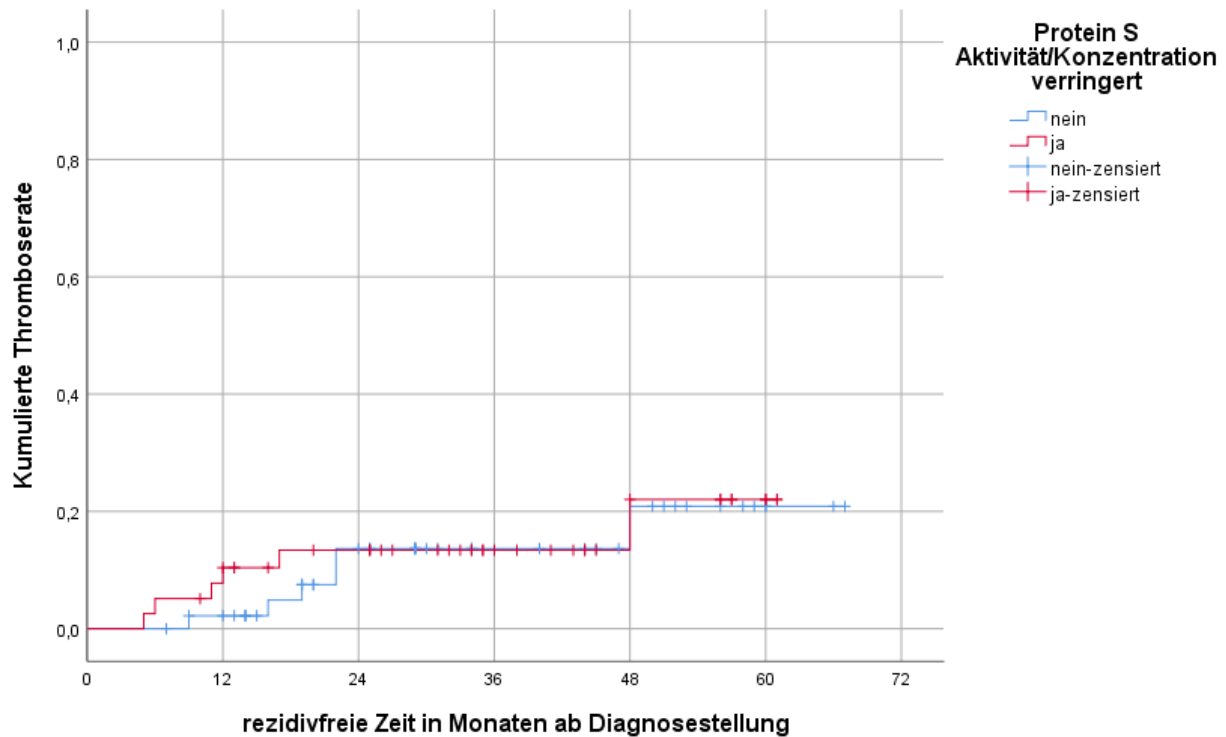
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 18,5% ; „ja“ 33,3%

Abbildung 14: Langzeitvergleich Lupusantikoagulans



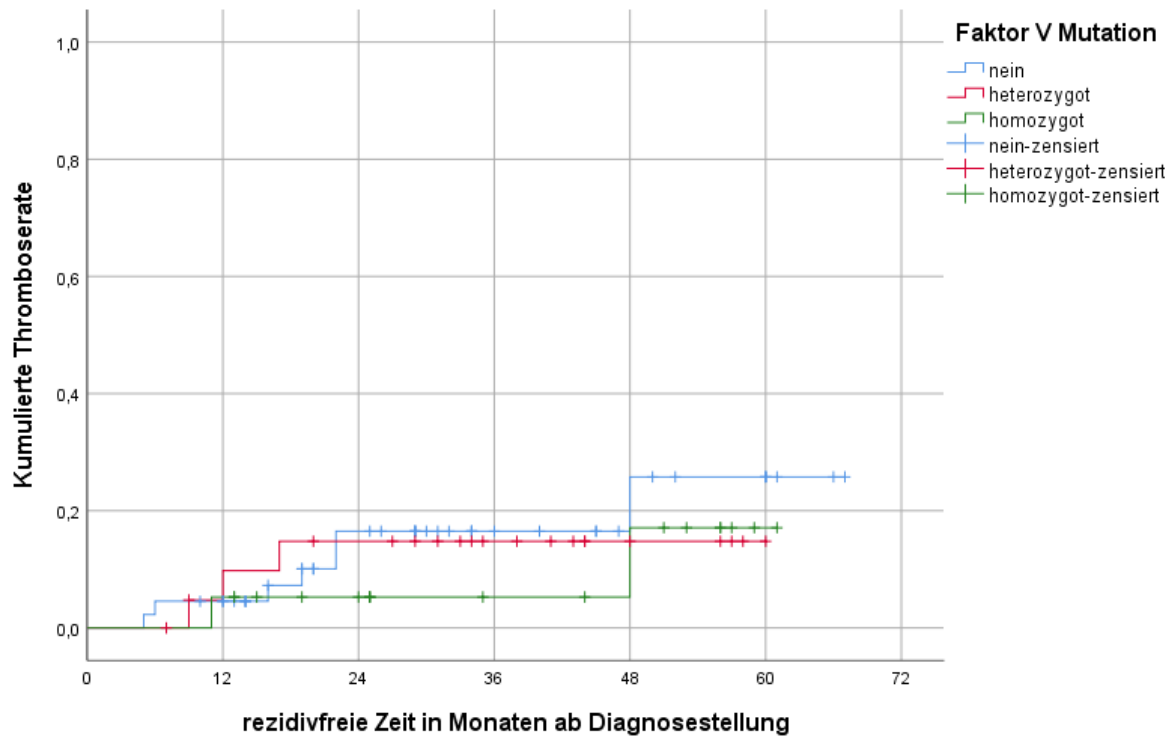
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 17,1% ; „ja“ 35,8%

Abbildung 15: Langzeitvergleich Doppel- oder Triple-Positiv



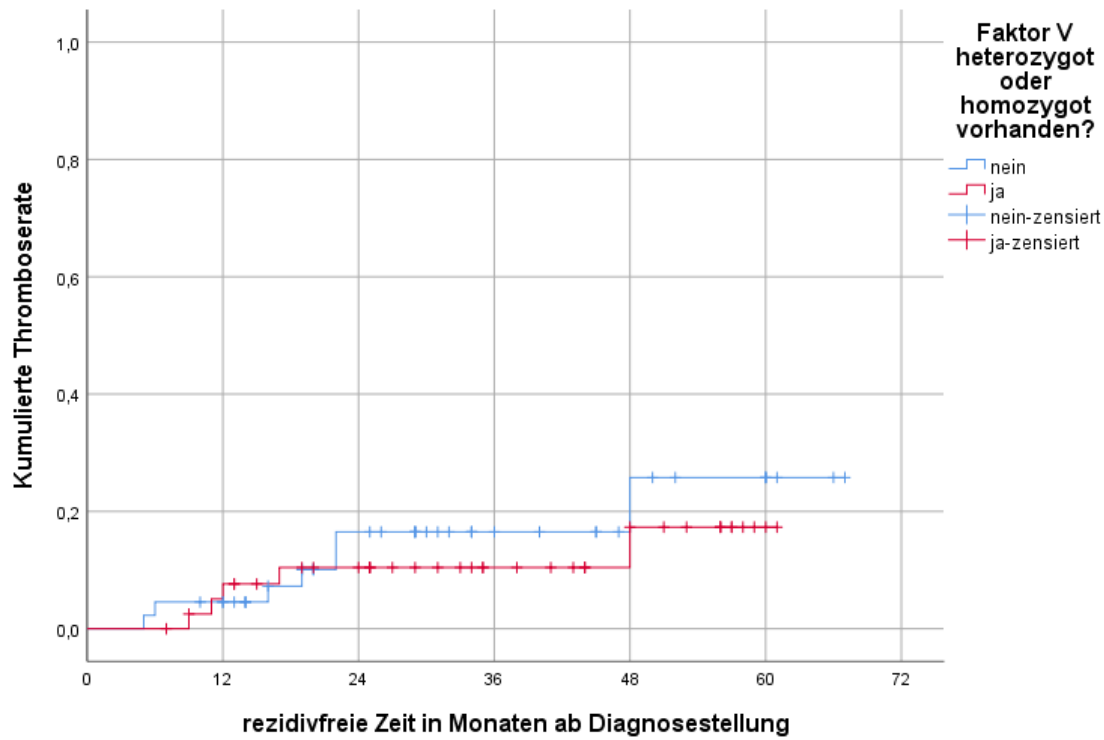
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 20,9% ; „ja“ 22,0%

Abbildung 16: Langzeitvergleich Protein S Aktivität/Mutation



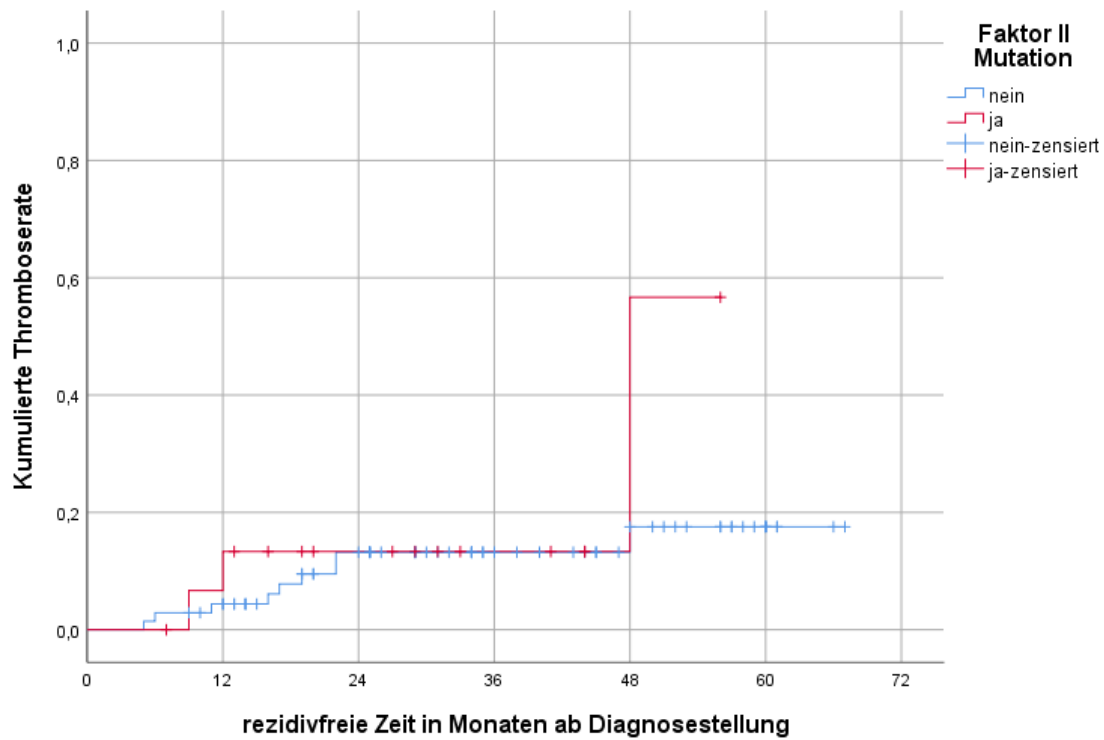
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 25,8% ; het. 14,8% ; hom. 17,1%

Abbildung 17: Langzeitvergleich Faktor V Mutation



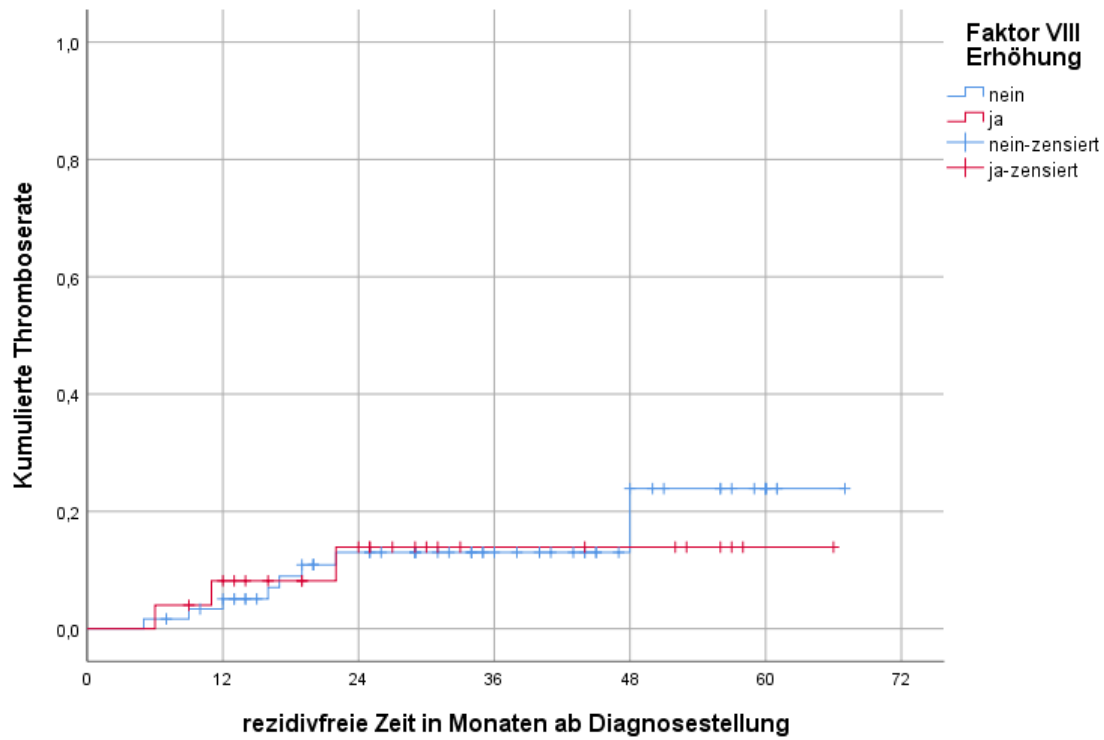
Kumulierte Thrombose rate nach 6 Jahren: „nein“ 25,8% ; „ja“ 17,3%

Abbildung 18: Langzeitvergleich Faktor V heterozygot oder homozygot



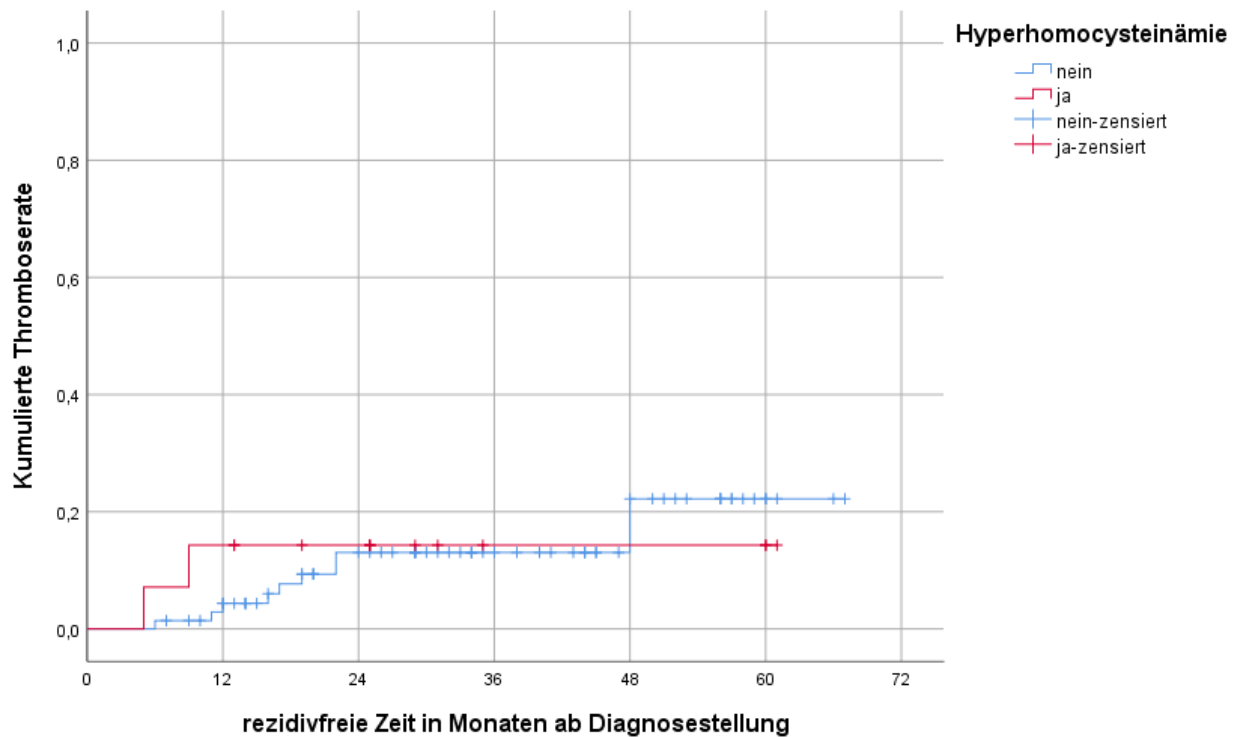
Kumulierte Thrombose rate nach 6 Jahren: „nein“ 17,5% ; „ja“ 56,7%

Abbildung 19: Langzeitvergleich Faktor II Mutation



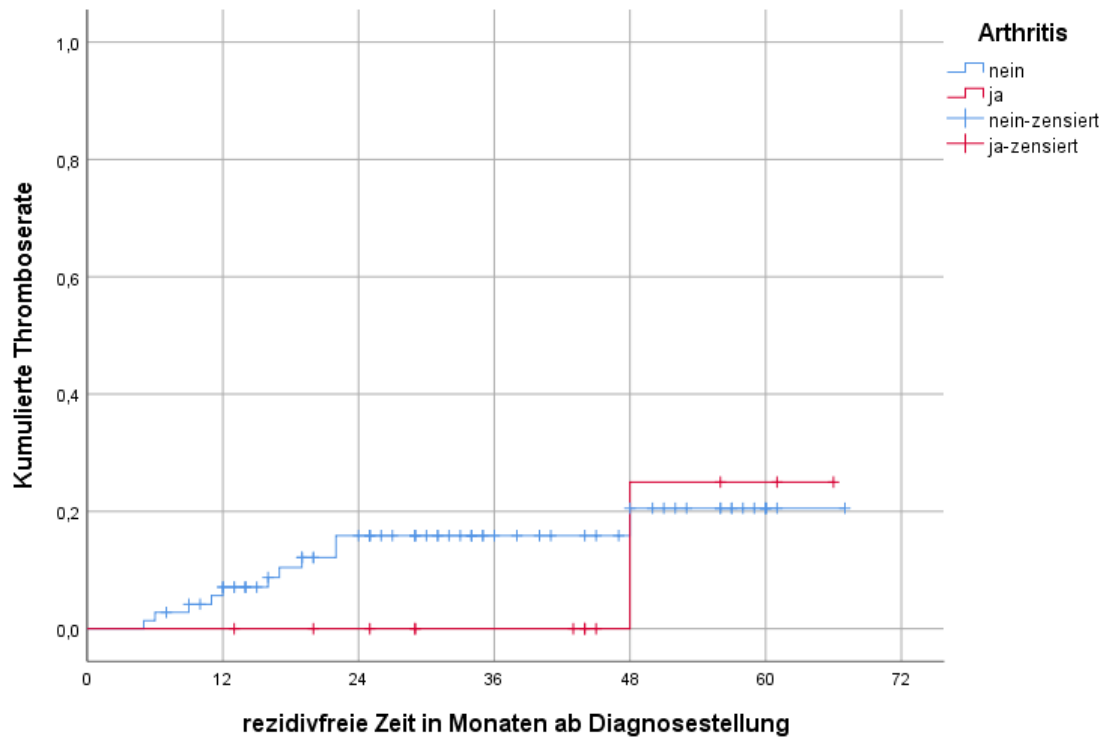
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 23,9% ; „ja“ 13,9%

Abbildung 20: Langzeitvergleich Faktor VIII Erhöhung



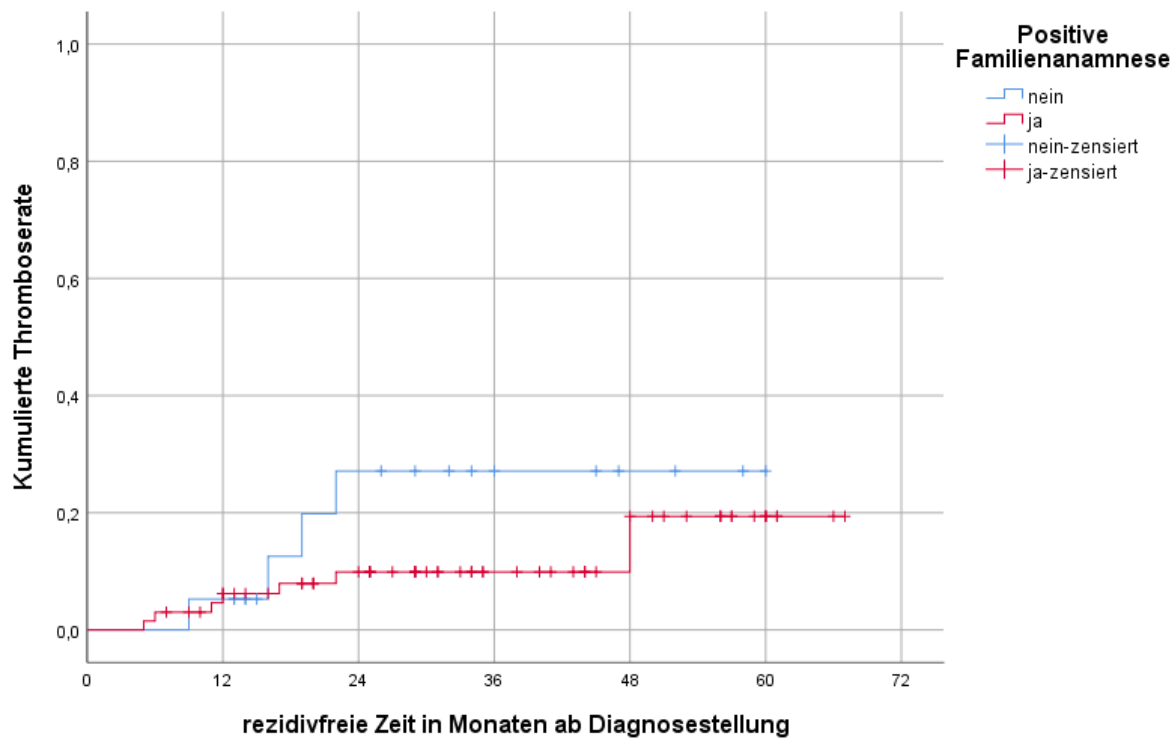
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 22,2% ; „ja“ 14,3%

Abbildung 21: Langzeitvergleich Hyperhomocysteinämie



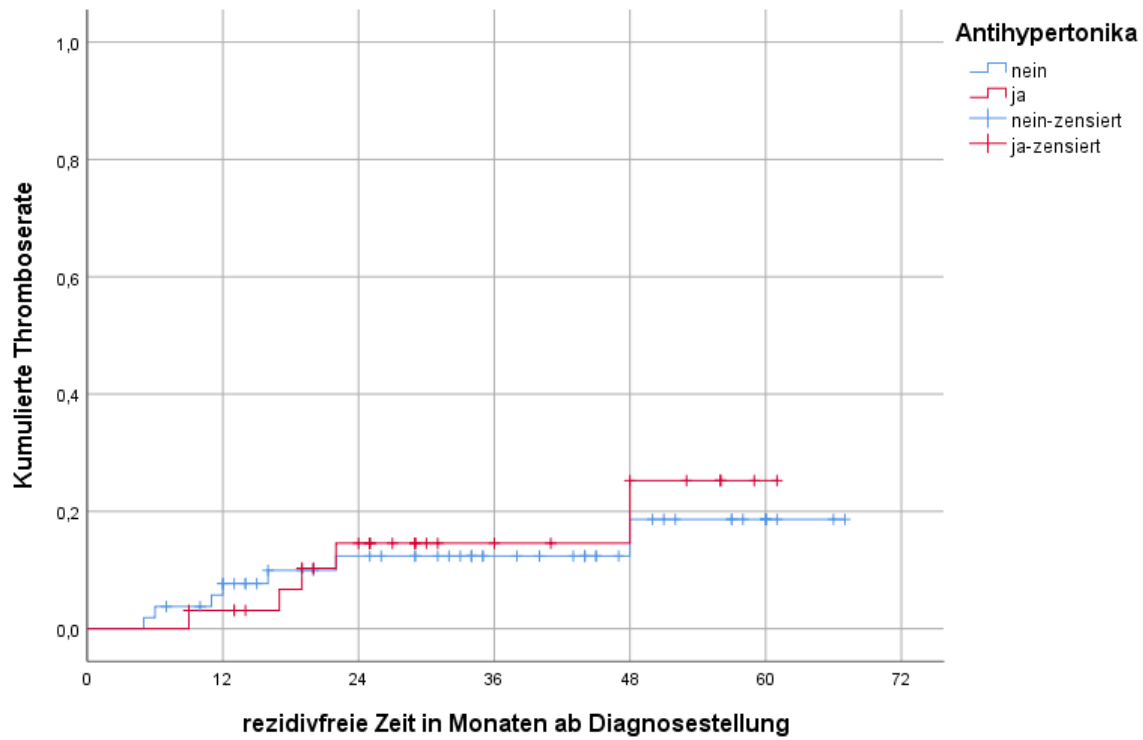
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 20,5% ; „ja“ 25,0%

Abbildung 22: Langzeitvergleich Chronische Arthritis



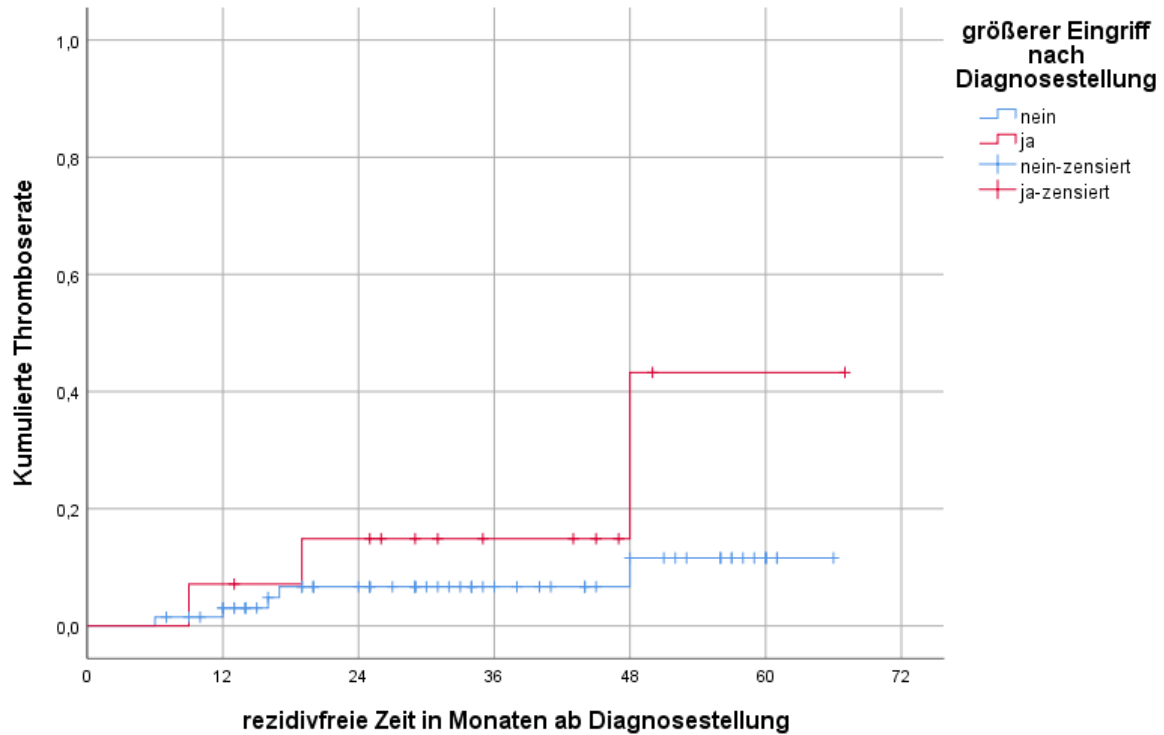
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 27,1% ; „ja“ 19,4%

Abbildung 23: Langzeitvergleich Positive Familienanamnese



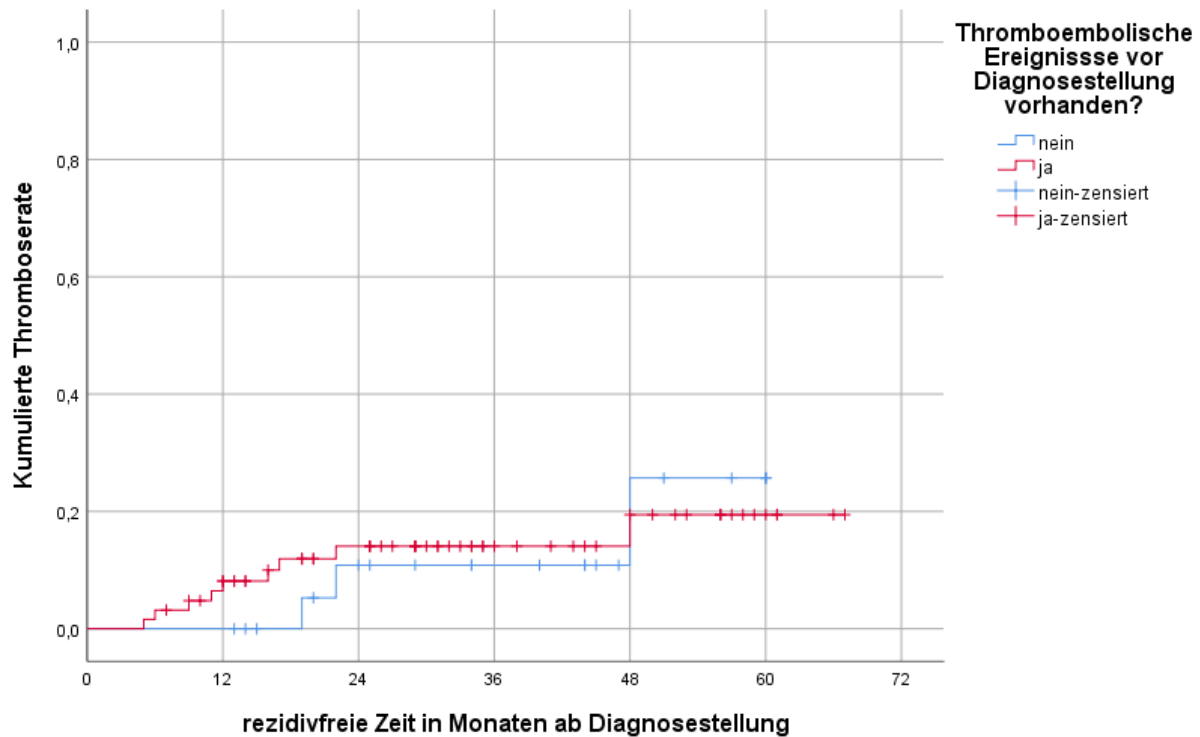
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 18,6% ; „ja“ 25,3%

Abbildung 24: Langzeitvergleich Antihypertonika



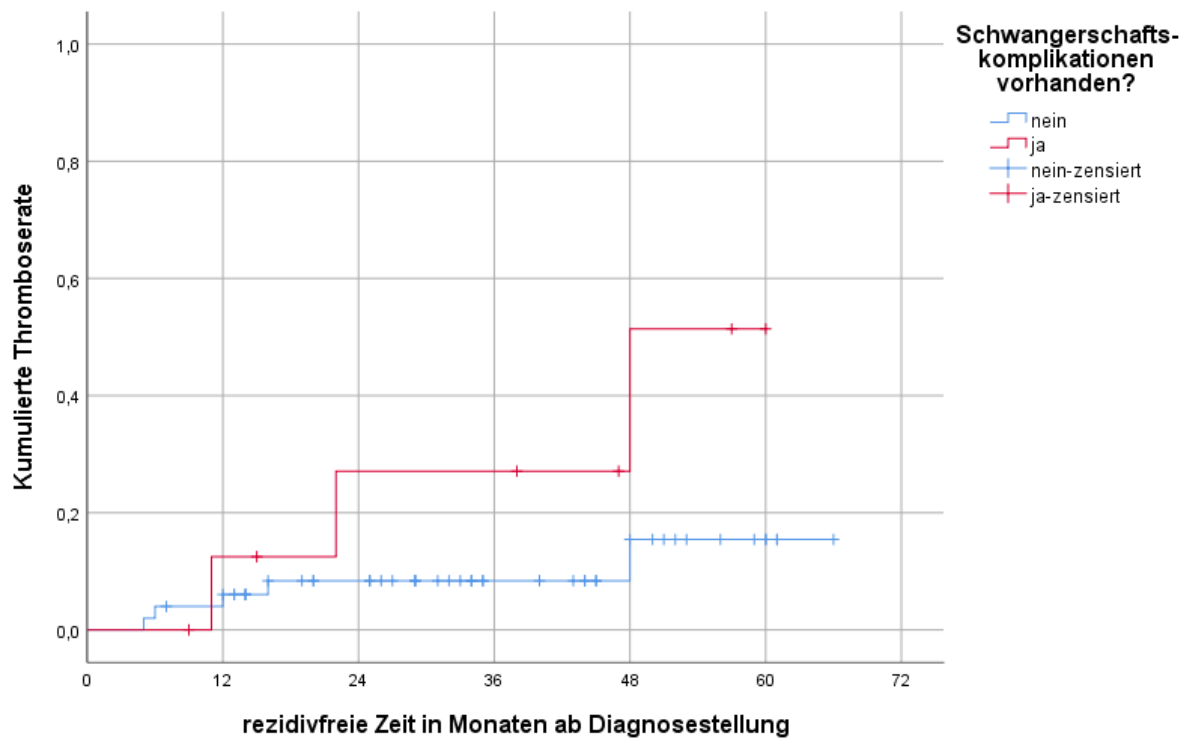
Kumulierte Thromboserate nach 6 Jahren: „nein“ 11,6% ; „ja“ 43,3%

Abbildung 25: Langzeitvergleich größere OP



Kumulierte Thromboemboserate nach 6 Jahren: „nein“ 25,7% ; „ja“ 19,4%

Abbildung 26: Langzeitvergleich Thromboembolie vor Diagnose



Kumulierte Thromboemboserate nach 6 Jahren: „nein“ 15,4% ; „ja“ 51,4%

Abbildung 27: Langzeitvergleich Schwangerschaftskomplikationen

Für folgende Parameter wurde keine Kaplan-Meier-Kurve erstellt, da die entsprechende Merkmalsausprägung nicht bei Patienten mit validem Langzeitverlauf vorhanden war: Beta2 GP IgG Antikörper plus Lupusantikoagulans ohne Cardiolipin IgG Antikörper, Protein S Mutation, Faktor II homozygot, Chronisch HBV, Chronisch HCV, Nicht-Insulin Antidiabetika, Infektion mit Bettlägerigkeit nach Diagnosestellung, akut dekompenzierte COPD nach Diagnosestellung, Beinparese nach Diagnosestellung.

Die Kaplan-Meier-Kurven der folgenden Parameter wurden auf Empfehlung des biometrischen Instituts hin nicht in diese Arbeit aufgenommen, da nicht alle Merkmalsausprägungen bei mindestens 15 Prozent der Patienten mit validem Langzeitverlauf vorhanden waren: Beta2 GP IgG Antikörper plus Cardiolipin IgG Antikörper, Lupusantikoagulans plus Cardiolipin IgG Antikörper, „Triple-positiv“, Protein C Aktivität/Konzentration verringert, Protein C Mutation, Faktor V heterozygot plus Faktor II heterozygot, Faktor V homozygot plus Faktor II heterozygot, PAI 1 Mutation, Antithrombin -Mangel, Chronische Krankheit vorhanden, Rheuma, sonstige chronisch-entzündliche Erkrankungen, KHK vorhanden, Chronisch HIV, Diabetes Mellitus, Einnahme von ASS, Einnahme von Clopidogrel, Einnahme von Diuretika, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Einnahme von Vitaminpräparaten, Insulin, Mindestens einmal wöchentlich Sport (Anmerkung in Bezug auf Abbildung 6: nicht-signifikante Verbesserung des klinischen Verlaufs bei Vorliegen), Infektion ohne Bettlägerigkeit nach Diagnosestellung, Polytrauma nach Diagnosestellung, akute Herzinsuffizienz nach Diagnosestellung, stationär oder operativ behandlungsbedürftige Tumorerkrankung, Operation/Verletzung der unteren Extremität mit Immobilisierung nach Diagnosestellung.

5. DISKUSSION

5.1 Aktenauswertung

Das Geschlecht der in die Studie eingeschlossenen Patienten setzt sich zu 70,9% aus Frauen und zu 29,1% aus Männern zusammen.

Es gilt zu beachten, dass sämtliche Verteilungen der einzelnen Patientenmerkmale nicht die Verteilung in der Gesamtbevölkerung darstellen, da es sich bei dem Patientenkollektiv um eine nach thrombophilen Risikofaktoren vorselektierte Gruppe handelt. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Erhebung 20 Jahre alt. Minderjährige Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Dies erklärt den abrupten Stopp in der Verteilungskurve des Alters, die sich ansonsten an eine Normalverteilung annähert.

Die Zahl der für die Studie relevanten Patienten von 199 erlaubt es zwar, gewisse Tendenzen zu erkennen und Vermutungen aufzustellen, jedoch nicht, konkrete Hypothesen zu testen.

Es muss angemerkt werden, dass der Wert der verringerten Protein C Aktivität/ Konzentration von 27,1 Prozent ursprünglich höher lag, jedoch bei Patienten mit einer Faktor V Typ Leiden Mutation nicht vermerkt wurde, da ein pathologisch veränderter Protein C Wert ein Laborartefakt sein könnte.

Dass 30,7 Prozent der Patienten vor Diagnosestellung kein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten, lässt sich unter anderem darauf zurückführen, dass das Thrombophiliescreening bei diesen Patienten im Rahmen einer Familienuntersuchung stattfand, da bei Familienangehörigen thromboembolische Ereignisse vorlagen, wobei angemerkt werden muss, dass ein generelles Screening auf thrombophile Gerinnungsstörungen nicht

indiziert ist (Middeldorp et al., 2001). Dies scheint auch im Einklang mit der großen Rate an positiver Familienanamnese von 63,8 Prozent zu sein.

Es lässt sich weiterhin feststellen, dass bei den Patienten mit thromboembolischen Ereignissen vor Diagnosestellung ein reziproker Zusammenhang zwischen Anzahl dieser Ereignisse und der Häufigkeitsverteilung beim Patientenkollektiv vorliegt.

5.2 Patienteninterviews

Bei der Bewertung der Patienteninterviews muss beachtet werden, dass dies nur einen Teil des gesamten Langzeitverlaufs widerspiegelt. Von 199 Briefen gingen nur 95 Rückmeldungen ein, wovon nur 84 Befragungen durchgeführt werden konnten. Von den 11 Patienten, die geantwortet haben, ohne dass ein Interview zustande kam, ist demnach nur bekannt, dass sie zum Zeitpunkt der Erhebung nicht verstorben sind. Von den restlichen 104 Patienten ist auch dieser Status unklar. Somit lässt sich in der Tat nur von 84 befragten Patienten und den restlichen dreien, über die eine Anamnese bis zum Eintreten des ersten thromboembolischen Ereignisses nach Diagnosestellung vorliegt, eine verlässliche Aussage zum Langzeitverlauf treffen.

Dies lässt natürlich den Raum für die Spekulation offen, dass die Thromboserate nach Diagnosestellung höher als 13,6% liegt, da sich die Patienten möglicherweise in anderen Häusern haben behandeln lassen und/oder bewusst nicht auf das Anschreiben reagiert haben.

Interessant ist, dass keiner der 12 Patienten mit thromboembolischem Ereignis nach Diagnosestellung zum Zeitpunkt dessen unter Einfluss von Antikoagulantien stand. Dies erweckt den Eindruck, dass umgekehrt eine durchgehende Antikoagulation vor thromboembolischen Ereignissen schützen könnte, wobei hier jedoch eine Abwägung von Risiko und Nutzen nicht außer Acht gelassen werden darf (Bertoletti et al., 2018).

Dass 13,6% der 87 Patienten ein thromboembolisches Ereignis hatten, deckt sich mit der aktuellen Studienlage (Franco Moreno et al., 2017). Dies kann so interpretiert werden, dass der Einfluss der prädisponierenden thrombophilen Risikofaktoren durch die Art der Behandlung in Bezug auf die Thromboserate annulliert wurde.

Die statistische Auswertung hat gezeigt, dass in unserem Kollektiv interessanterweise überhaupt kein Zusammenhang zwischen thromboembolischen Ereignissen vor Diagnosestellung und nach Diagnosestellung besteht. Dies kann ebenfalls als eine erfolgreiche Risikoreduktion der Patienten mit bisher stattgehabten thromboembolischen Ereignissen gedeutet werden, wobei durch die Art der Nachbeobachtung eventuelle Verzerrungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Das Verhältnis der Patienten mit validem Langzeitverlauf respektive der Interviewteilnehmer zwischen Frauen und Männern beträgt ca. 70 zu 30, was erfreulicherweise auch in etwa das Geschlechterverhältnis des gesamten relevanten Patientenkollektivs ist. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das Geschlecht hier keine Rolle bei der Kooperationsbereitschaft spielt und dass die Interviewteilnehmer in Bezug auf das Geschlecht repräsentativ für die gesamte Stichprobe sind.

Durch die Frage nach der sportlichen Aktivität konnte gezeigt werden, dass 94 Prozent sich mindestens einmal die Woche sportlich betätigen oder beruflich in ständiger Bewegung sind. Der Großteil (44 Prozent) gab an, sich mehrmals die Woche Kraft- oder Ausdauersport zu treiben.

Die psychische Belastung durch die Diagnosestellung und die gefühlte Einschränkung durch die thrombophile Gerinnungsstörung im Alltag wurden in bisher veröffentlichten Studien nicht untersucht. Dass die meisten Patienten als Grad der psychischen Belastung durch Diagnosestellung 1 („überhaupt nicht“; 21,4 Prozent) oder 8 („in stärkstem Maße“; 20,2 Prozent) angegeben hatten, kann so interpretiert werden, dass die Erkenntnis beziehungsweise die Bestätigung der Diagnose für die Patienten entweder sehr schockierend war oder es sie gar nicht gestört hat.

Bei der gefühlten Einschränkung im Alltag durch die Thrombophilie lässt sich glücklicherweise feststellen, dass sich die Stärke der Einschränkung und die Anzahl der abgegebenen Antwort umgekehrt umgekehrt-proportional zueinander verhalten, es also viele Patienten gibt, die sich überhaupt nicht eingeschränkt fühlen, und sehr wenige, die sich sehr stark eingeschränkt fühlen. Der am häufigsten genannte Grund für die Einschränkung ist mit 59,6 Prozent der Gedanke an die Erkrankung. Hierunter verstanden die Patienten das Bewusstsein, das alltägliche Handeln an die thrombophile Gerinnungsstörung anzupassen, wie zum Beispiel durch Thromboseprophylaxe bei Reisen (Bartholomew et al., 2011) oder das erhöhte Blutungsrisiko bei Einnahme von Antikoagulantien (Muntz et al., 2004). Wie bereits vermutet wurde konnte eine mäßige, aber sehr signifikante Korrelation zwischen der psychischen Belastung durch die Diagnosestellung und der gefühlten Einschränkung im Alltag festgestellt werden.

Möglicherweise lässt sich dies darauf zurückführen, dass Patienten verschiedene Stressbewältigungsstrategien, psychische Konstitutionen und ein unterschiedliches Risikobewertungsmodell haben.

Die Ergebnisse der Tabelle 11 sind dahingehend interessant, dass sich Patienten, die als Grund UAW der Antikoagulation oder Folgeschäden durch Thrombosen angegeben haben, am stärksten im Alltag durch ihre thrombophile Gerinnungsstörung eingeschränkt fühlen. Dies ergibt auf den ersten Blick auch Sinn, da körperliche Folgen durch die Thrombophilie eher einschränkend wirken als der reine Gedanke. Allerdings sind die Stichprobengrößen zu gering, als dass hier aussagekräftige Befunde vorliegen können.

Das Nichtvorhandensein respektive die Art der Antikoagulation scheinen keinen großen Einfluss auf den Grad der gefühlten Einschränkung zu haben (siehe Tabelle 12).

Ebenso lässt sich nur ein gering erhöhter mittlerer Grad der gefühlten Einschränkung bei Patienten mit vor Diagnosestellung stattgehabten thromboembolischen Ereignissen im Vergleich zu den Patienten ohne vorherige Thrombosen feststellen (siehe Tabelle 13).

Die Anzahl der vor Diagnosestellung stattgehabter Thrombosen hat in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die gefühlte Einschränkung im Alltag (siehe Tabelle 14).

Jedoch finden sich bei der psychischen Belastung stark unterschiedliche Werte, die, wenn auch nicht aussagekräftig, auf einen direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl der vor Diagnosestellung stattgehabten thromboembolischen Ereignissen und der psychischen Belastung durch die Diagnosestellung hinweisen. Ob nun zufällig Patienten mit einer geringeren Frustrationstoleranzgrenze mehr Thrombosen prädiagnostisch hatten, oder ob die Anzahl der Thrombosen das Maß der psychischen Belastung direkt beeinflusst, bleibt unklar.

Auch wenn die Stichprobengröße mit 84 nur eingeschränkt aussagekräftige Ergebnisse zulässt, so muss doch angemerkt werden, dass der positive Laborbefund einer thrombophilen Disposition auch bei Patienten mit vorheriger Thrombose ein psychisch belastendes Ereignis darstellt (siehe Tabelle 17).

Das generelle Vorhandensein einer vor Diagnose stattgehabten Thrombose scheint zumindest in irgendeiner Weise das Ausmaß der psychischen Belastung durch Diagnosestellung zu vergrößern (siehe Tabelle 16).

Zur Psyche lässt sich abschließend feststellen, dass sich Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis nach Diagnosestellung stärker im Alltag durch ihre Thrombophilie eingeschränkt fühlen als diejenigen, die nach Diagnose keine Thrombose erlitten (siehe Tabelle 15). Dies erscheint auch plausibel.

5.3 Mögliche Risikokonstellationen

Es wurde eingehend untersucht, ob und welche Parameter einen Einfluss auf den klinischen Verlauf haben. Die Kaplan-Meier Kurve für alle Patienten in Bezug auf thromboembolische Ereignisse nach Diagnosestellung (Abbildung 10) stellt sich ähnlich dar wie die Ergebnisse anderer Studien (Kyrle et al., 2016). Dass 10 der 12 Patienten innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung ein thromboembolisches Ereignis hatten, lässt Raum zur Spekulation, ob eventuell engmaschigere Kontrollen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung eingeführt werden sollten.

Wie bereits erwähnt waren die Differenzen sämtlicher Kaplan-Meier Kurven beziehungsweise der Thromboseraten auf einem 5 Prozent Niveau nicht signifikant, was unter anderem dem Studiendesign und der Stichprobengröße geschuldet ist.

Im Nachfolgenden werden alle Unterschiede der Kurvenverläufe als erkennbar interpretiert, wenn die Differenz der Thromboseraten über 10 Prozent beträgt.

Für das Geschlecht zeigt sich kein Unterschied im klinischen Verlauf (Abbildung 11), auch wenn andere Studien für Männer eine höheres Rezidivrisiko feststellten (Tzoran et al., 2017).

Beim Vorhandensein von Beta2GP IgG Antikörpern war eine höhere Thromboserate erkennbar (Abbildung 12). Ebenso verhält es sich bei vorliegendem Lupusantikoagulans (Abbildung 14). Das Vorhandensein von Cardiolipin IgG Antikörpern hat keinen erkennbaren Einfluss auf den Verlauf (Abbildung 13). Das Vorliegen von mindestens zwei APA geht mit einem schlechteren Langzeitverlauf einher (Abbildung 15).

Eine verringerte Protein S Konzentration beziehungsweise Aktivität scheint keine Verschlechterung der Thromboserate zur Folge zu haben (Abbildung 16).

Es zeigen sich keine erkennbaren Unterschiede im Langzeitverlauf in Bezug auf das Vorhandensein einer Faktor V Typ Leiden Mutation (Abbildung 17 & Abbildung 18).

Eine Faktor II Mutation scheint eine klar erkennbare Verschlechterung des Verlaufes zu bewirken (Abbildung 19; $p=0.393$).

Eine Faktor VIII Erhöhung scheint keinen erkennbaren Einfluss auf die Thromboserate zu haben (Abbildung 20), ebenso wenig wie eine Hyperhomocysteinämie (Abbildung 21).

Das Vorliegen einer chronischen Arthritis hat keinen erkennbaren Einfluss auf die Thromboserate (Abbildung 22).

Eine positive Familienanamnese scheint keinen erkennbaren Einfluss auf den Langzeitverlauf zu haben (Abbildung 23).

Antihypertonika haben keinen erkennbaren Einfluss auf die Thromboserate (Abbildung 24).

Ein größerer Eingriff nach Diagnosestellung geht mit einem erkennbar schlechteren Langzeitverlauf einher (Abbildung 25). Allerdings ist dieser Befund erstens nicht signifikant und zweitens auch dadurch bedingt, dass thromboembolische Ereignisse in der Regel invasiv behandelt werden.

Das Vorhandensein thromboembolischer Ereignisse vor Diagnosestellung hat keinen erkennbaren Einfluss auf den Langzeitverlauf (Abbildung 26).

Zuletzt hat das Vorhandensein von Schwangerschaftskomplikationen eine deutlich erkennbare Verschlechterung des klinischen Verlaufs zur Folge (Abbildung 27). Dieser Befund ist aber knapp nicht signifikant ($p=0.08$). Zusammenhänge zwischen thrombophilen Gerinnungsstörungen und Schwangerschaftskomplikationen sind Gegenstand vieler Untersuchungen (Dluski et al., 2018).

5.4 Ausblick

Erfreulicherweise zeigten sich die befragten Patienten kooperativ und interessiert, ein Großteil der Teilnehmer bat um Mitteilung der Ergebnisse dieser Studie. Es wurde deutlich, dass es zwischen den Angaben der befragten Patienten und den in der Patientenakte erfassten Daten glücklicherweise keine Diskrepanzen gab. Somit scheint die Anamneseerhebung stets ausreichend umfangreich gewesen zu sein. Aus den vorliegenden Daten lässt sich folgern: Es konnte gezeigt werden, dass eine thrombophile Gerinnungsstörung nicht nur bei Diagnosestellung ein für viele belastendes Ereignis ist, sondern dass sich die Betroffenen auch im Alltag durch ihre Erkrankung eingeschränkt fühlen. In welchem Maße die Psyche des Patienten hierbei eine Rolle spielt, müsste in weiteren Studien untersucht werden. An dieser Stelle wurde klar, dass manchen Patienten eventuell eine psychologische Beratung angeboten werden könnte, insbesondere bei Fällen mit mehreren thromboembolischen Ereignissen vor der Diagnosestellung. Weitere Studien hierzu wären erforderlich, um die gewonnenen Erkenntnisse überprüfen zu können. Durch die Zeitspanne, innerhalb derer die meisten Rezidivthrombosen (beziehungsweise erstmalige Thrombosen) nach Diagnosestellung aufgetreten sind, könnte man möglicherweise das Intervall der Kontrolltermine reevaluieren. Es wurde deutlich, dass das Rethromboserisiko durch die Therapieschemata nicht über der Gesamtrate für alle Patienten mit thromboembolischem Ereignis liegt (Kyrle et al., 2016). Aufgrund des Befundes, dass keiner der in der Studie befragten Patienten zum Zeitpunkt einer Thrombose nach Diagnosestellung antikoaguliert war und dass der Grad der subjektiv wahrgenommenen Einschränkung bei Einnahme von Antikoagulantien nur geringfügig höher ist als die gefühlte Einschränkung bei fehlender Antikoagulation, könnte man das

Therapieschema beziehungsweise die Thromboseprophylaxe neu überdenken.

Die befragten Patienten waren sehr zufrieden mit der Beratung, Behandlung und Betreuung durch die Gerinnungsambulanz des UKS.

Auch wenn die Stichprobengröße nicht dem Umfang entspricht, der im Rahmen einer hypothesentestenden Studie üblich wäre, so wurden dennoch deutliche, teils sogar statistisch signifikante Faktoren (insbesondere die Psyche betreffend) gefunden. Aus wissenschaftlicher Sicht bietet sich hier eine interessante Möglichkeit, die durch diese Dissertation gewonnenen Erkenntnisse in Folgestudien weiter zu untersuchen und so die verschiedenen Aspekte einer thrombophilen Gerinnungsstörung besser verstehen zu können.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Antiplatelet Trialists' Collaboration. 1994. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 308, 235-46.
- BAGOT, C. N. & ARYA, R. 2008. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*, 143, 180-90.
- BARTHOLOMEW, J. R., SCHAFFER, J. L. & MCCORMICK, G. F. 2011. Air travel and venous thromboembolism: minimizing the risk. *Minn Med*, 94, 43-9.
- BERTOLETTI, L., BENHAMOU, Y., BEJOT, Y., MARECHAUX, S., CHEGGOUR, S., ALEIL, B., LELLOUCHE, N., DILLINGER, J. G. & DELLUC, A. 2018. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*.
- DAHLBACK, B. 2007. The tale of protein S and C4b-binding protein, a story of affection. *Thromb Haemost*, 98, 90-6.
- DLUSKI, D., MIERZYNSKI, R., PONIEDZIALEK-CZAJKOWSKA, E. & LESZCZYNSKA-GORZELAK, B. 2018. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med*, 46, 411-417.
- FRANCO MORENO, A. I., GARCIA NAVARRO, M. J., ORTIZ SANCHEZ, J. & RUIZ GIARDIN, J. M. 2017. Predicting recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: Retrospective validation of the DAMOVES score. *Eur J Intern Med*, 41, e15-e16.
- GAMAN, A. M. & GAMAN, G. D. 2014. Deficiency Of Antithrombin III (AT III) - Case Report and Review of the Literature. *Curr Health Sci J*, 40, 141-3.
- GRANT, P. J., CONLON, A., CHOPRA, V. & FLANDERS, S. A. 2018. Use of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*.
- HAAS S., E. A., KOPP I. 2016. Prophylaxe der venosen Thromboembolie (VTE). *Vasa*, 45 Suppl 92, 1-88.
- KHAN, S. & DICKERMAN, J. D. 2006. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*, 4, 15.
- KUJOVICH, J. L. 2011. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*, 13, 1-16.
- KYRLE, P. A., KAMMER, M., EISCHER, L., WELTERMANN, A., MINAR, E., HIRSCHL, M., HEINZE, G. & EICHINGER, S. 2016. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost*, 14, 2402-2409.

- MARTINELLI, I., BUCCIARELLI, P. & MANNUCCI, P. M. 2010. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*, 38, S3-9.
- MIDDELDORP, S., PRINS, M. H. & BULLER, H. R. 2001. [No indication for thrombophilia screening in patients with idiopathic venous thromboembolism and their relatives]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 145, 1047-51.
- MUNTZ, J., SCOTT, D. A., LLOYD, A. & EGGER, M. 2004. Major bleeding rates after prophylaxis against venous thromboembolism: systematic review, meta-analysis, and cost implications. *Int J Technol Assess Health Care*, 20, 405-14.
- RIBEIRO, D. D., LIJFERING, W. M., ROSENDAAL, F. R. & CANNEGIETER, S. C. 2016. Risk of venous thrombosis in persons with increased body mass index and interactions with other genetic and acquired risk factors. *J Thromb Haemost*, 14, 1572-8.
- TAPSON, V. F. 1998. Prophylaxis for deep venous thrombosis: the ACCP antithrombotic statement, revisited. *Chest*, 113, 844.
- TSENG, E. & SELBY, R. 2017. Testing for heritable thrombophilia in acute venous thromboembolism. *CMAJ*, 189, E891.
- TZORAN, I., PAPADAKIS, E., BRENNER, B., VALLE, R., LOPEZ-JIMENEZ, L., GARCIA-BRAGADO, F., RIERA-MESTRE, A., VILLALOBOS, A., QUINTAVALLA, R., MONREAL, M. & INVESTIGATORS, R. 2017. Gender-related differences in the outcome of patients with venous thromboembolism and thrombophilia. *Thromb Res*, 151 Suppl 1, S11-S15.
- URBANUS, R. T., DERKSEN, R. H. & DE GROOT, P. G. 2008. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*, 22, 93-105.

7. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H. Eichler, Direktor des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Überlassung des Themas, die Freundlichkeit und das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die zu jeder Zeit beispielhafte Betreuung bedanken. Ohne seine Hilfe, Denkanstöße und vielen wertvollen Ratschläge wäre das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Patienten, die sich zur Teilnahme an der Patientenbefragung bereiterklärt und Zeit für das Interview genommen haben. Durch ihre Kooperation wurde die Erstellung des Langzeitverlaufs erst möglich und ich konnte so völlig neue Aspekte des Krankheitsbildes Thrombophilie erforschen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn M.Sc. J. Schöpe aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für seine Beratung und Unterstützung im Umgang mit dem Statistikprogramm und seine Hilfestellung bei der statistischen Auswertung danken.

Ebenfalls möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes bedanken, die mir vom ersten Tag meiner Datenerhebung an stets freundlich und hilfsbereit entgegenkamen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich auch bei meinen Eltern für die Unterstützung in jeder Hinsicht. Als Dank hierfür widme ich ihnen diese Arbeit.

8. ANHANG

8.1 Patientenanschreiben

Chirurgisches Zentrum

Institut für
Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Klinische Hämostaseologie
und Transfusionsmedizin, Gebäude 1, D-66421 Homburg



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Gebäude 1, D-66421 Homburg
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 25 30
Fax 0 68 41 / 16 – 2 25 55
E-Mail haemostaseologie@uks.eu
Web www.uks.eu/haemostaseologie

Datum 03.06.2018
AZ

Hämophilie-Zentrum / MVZ-Ambulanz
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 25 32
Fax 0 68 41 / 16 – 2 25 35
E-Mail haemostaseologie.ambulanz@uks.eu

Blutspende
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 25 40
Fax 0 68 41 / 16 – 2 25 35
E-Mail blutspende@uks.eu

Blutbank
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 25 75
Fax 0 68 41 / 16 – 2 25 77
E-Mail blutbank@uks.eu

Anfrage für Teilnahme an wissenschaftlicher Studie

Sehr geehrte/r Herr/Frau,

vor Monaten wurden Sie in der Gerinnungsambulanz am Universitätsklinikum des Saarlandes untersucht. Nun möchten wir Sie für die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie gewinnen. Im Rahmen der Studie würde ein medizinischer Doktorand Sie telefonisch kontaktieren und wenige Fragen stellen. Was dabei untersucht werden soll, entnehmen Sie bitte dem beiliegenden Aufklärungsbogen.

Wir möchten Sie herzlich darum bitten, die beiliegende Einwilligungserklärung auszufüllen und unter Verwendung des kostenfreien Rückumschlags an uns zurück zu senden.

Vielen Dank! Wir würden uns sehr über Ihre Teilnahme freuen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Eichler
Direktor des Instituts



8.2 Aufklärungsbogen

Aufklärung

Untersuchung zum Langzeitverlauf von thrombophilen Gerinnungsstörungen (Übergerinnbarkeit des Blutes)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Im ... (Monat / Jahr) wurden Sie in der Gerinnungsambulanz des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes untersucht. Zum damaligen Zeitpunkt wurde bei Ihnen eine sogenannte thrombophile Gerinnungsstörung festgestellt. Diese Störung geht mit einer Übergerinnbarkeit und damit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombosen einher.

Was wollen wir untersuchen und was bedeutet das für Sie?

Ein medizinischer Doktorand des Instituts würde sich sehr gerne telefonisch mit Ihnen in Verbindung setzen. Dabei dieser Gelegenheit möchten wir Sie in einem standardisierten Interview befragen, ob die diagnostizierte Gerinnungsstörung im Langzeitverlauf zu irgendwelchen Auswirkungen auf Ihre Gesundheit führte. Ihre Angaben werden verschlüsselt (pseudonymisiert) in eine Datenbank eingegeben und ausgewertet. Zudem möchten wir durch eine Durchsicht der Unterlagen Ihrer bisherigen Behandlungen im Universitätsklinikum abklären, ob die diagnostizierte Gerinnungsstörung eine Auswirkung auf den Genesungsverlauf hatte. Personenbezogene Daten, die einen Rückschluss auf Ihren Namen, Ihre Adresse oder Ihr Geburtsdatum erlauben, werden nicht in die Auswertung einbezogen. Sie können auch jederzeit Ihre Einwilligung zu dieser Untersuchung widerrufen. Dann werden auch Ihre zugehörigen Daten in der Datenbank gelöscht.

Wir wollen Sie also ausschließlich am Telefon befragen, was etwa 15 Minuten in Anspruch nehmen wird. Eine sonstige Untersuchung oder eine Blutentnahme sind nicht vorgesehen.

Bitte beachten Sie:

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Im Rahmen der Studie werden keine Blutentnahmen durchgeführt. Falls Sie mit der Teilnahme nicht einverstanden sein sollten, entstehen Ihnen hierdurch keinerlei Nachteile. Sie können Ihre Einwilligung auch während des Verlaufs der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Auch dabei würden Ihnen keinerlei Nachteile entstehen.

Wenn Sie weitere Fragen haben sollten:

Hierfür steht Ihnen der Studienleiter Prof. Eichler gerne telefonisch zur Verfügung: 06841 – 16 22530

8.3 Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung

Ich habe die Aufklärung und Einwilligung zur Untersuchung des **Langzeitverlaufs von Patienten mit thrombophilen Gerinnungsstörungen** gelesen und in Ruhe durchdacht.

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, den Studienleiter zu kontaktieren und Fragen zu stellen. Ich habe zurzeit keine weitergehenden Fragen, alle Fragen sind vollständig und zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

In die Teilnahme an der Untersuchung und deren wissenschaftlicher Auswertung in pseudonymisierter Form

☐ **willige ich ein.** Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit und ohne Begründung und ohne Nachteile für mich widerrufen kann. In diesem Fall werden alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten gelöscht.

☐ **willige ich nicht ein.**

Name: _____ Vorname: _____

Geb.-Datum: _____

Homburg, den

Unterschrift Prof. Eichler

Unterschrift Patient/in

8.4 Patientenfragebogen

1. Wie groß sind Sie?	
_____ Zentimeter	
2. Wieviel wiegen Sie derzeit?	
_____ Kilogramm	
3. Hat sich ihr Gewicht in den letzten zwei Monaten um mehr als 3 kg verändert?	
Ja, um _____ Kilogramm zugenommen Ja, um _____ Kilogramm abgenommen Nein	
4. Ist bei Ihnen eine chronische Krankheit wie Gelenkerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, noch nicht ausgeheilte Tumore, chronische Entzündungen bzw. chronischen Infektionen o.ä. bekannt?	
Ja, _____ Nein	
5. Ist bei jemandem aus Ihrer Familie (Eltern, Geschwister, Kinder) die gleiche Gerinnungsstörung wie bei Ihnen bekannt?	
Ja	Nein
6. Nehmen Sie derzeit Medikamente ein, die die Blutgerinnung beeinflussen, und falls ja, welche?	
Ja, _____ Nein	
7. Gab es in den letzten 6 Monaten dazu Änderungen (neu hinzugekommen oder abgesetzt worden) und falls ja, inwiefern?	
Ja, _____ Nein	

8. Nehmen Sie gegebenenfalls sonstige Medikamente zu sich, und falls ja, welche?	
Ja, _____ Nein	
9. Gab es in den letzten 6 Monaten dazu Änderungen (neu hinzugekommen oder abgesetzt worden) und falls ja, inwiefern?	
Ja, _____ Nein	
10. Bewegen Sie sich regelmäßig, und falls ja, was und wie oft?	
Ja, _____	Nein
11. (Falls weiblich:) Hatten Sie seit ihrem letzten Kontakt mit der Gerinnungsambulanz des UKS eine oder mehrere Schwangerschaften, und falls ja, wann und welchen Verlauf nahmen sie?	
Ja, _____	Nein
12. Hatten Sie <u>vor</u> Ihrer Diagnose einer Gerinnungsstörung Erkrankungen, die auf eine Übergerinnbarkeit des Blutes (wie Infarkte, Thrombosen o.ä.) zurückzuführen sind, und falls ja, welche?	
Ja, _____ Nein	
13. Sind seit Ihrem letzten Kontakt mit der Gerinnungsambulanz des UKS (Monat, Jahr) nochmals venöse oder arterielle Thrombosen aufgetreten?	
Ja	Nein
14. Falls ja, um welche handelte es sich, wodurch traten sie auf, wann fanden diese statt und wie wurden sie behandelt?	

15. Hatten Sie seit Ihrem letzten Kontakt mit der Gerinnungsambulanz des UKS (Monat, Jahr) sonstige Erkrankungen, die einer Vorstellung in einem Krankenhaus bedurften?	
Ja	Nein
16. Falls ja, um welche handelte es sich und wann fanden diese statt?	

17. Auf einer Skala von 1 bis 10, wobei 1 „überhaupt nicht“ und 10 „in stärkstem Maße“ bedeutet, wie sehr hat Sie die Diagnose einer Gerinnungsstörung damals seelisch belastet?	

18. Auf einer Skala von 1 bis 10, wobei 1 „überhaupt nicht“ und 10 „in stärkstem Maße“ bedeutet, wie sehr fühlen Sie sich derzeit durch Ihre Gerinnungsstörung im Alltag eingeschränkt? _____ Inwiefern/wodurch schränkt Sie das ein?

Sonstige Anmerkungen:

8.5 Votum der Ethikkommission des Saarlandes

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px; text-align: center;"> Universität des Saarlandes Homburg 10. Feb. 2017 Hämostaseologie + Transfusionsmedizin </div> <p> Ärztekammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken Ethik-Kommission </p> <p> Herrn Professor Dr. med. Hermann Eichler Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin Universitätsklinikum des Saarlandes 66421 Homburg </p> <p> Unser Zeichen: 15/17 Ihr Schreiben vom: Ihr Zeichen: Datum: 09. Febr. 2017 </p> <p> Untersuchung zum Langzeitverlauf von Patienten mit thrombophilen Gerinnungsstörungen </p> <p> Unsere Kenn-Nr. 15/17 (<i>bitte stets angeben!</i>) </p> <p> Sehr geehrter Herr Kollege Eichler! </p> <p> Wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben, Eingang hier: 16.01.2017, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird. </p> <p> Die Unterlagen wurden entsprechend § 6 unseres Statuts vom Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt. </p> <p> Gegen die Durchführung der o. g. Studie im Prüfzentrum Homburg/ Herrn Professor Eichler, bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken. </p> <p> Wir bitten um Berücksichtigung der folgenden Hinweise: </p> <p> Patienteninformation </p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Der Informationsbogen beinhaltet noch keine Einwilligung und sollte daher lediglich mit „Aufklärung“ überschrieben sein. ■ Die Aufklärung muß über den Umgang mit den erhobenen personenbezogenen Daten informieren: s. 2.1.: Pseudonymisierung (Verschlüsselung) und Einspeisung in eine Datenbank. ■ Im Falle des Widerrufs der Einwilligung ist das Recht einzuräumen, die Löschung der bis dahin erhobenen personenbezogenen Daten zu verlangen. <p style="text-align: center;">-1-</p> <p> Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der 12. Novelle AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gem. § 22 des Medizinproduktegesetzes sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert. </p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 25%;">Commerzbank Saarbrücken Kto.-Nr. 53 89 200 BLZ 590 400 00</td> <td style="width: 25%;">Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken Kto.-Nr. 0 001 926 209 BLZ 590 906 26</td> <td style="width: 25%;">Postbank Saarbrücken Kto.-Nr. 95 15 666 BLZ 590 100 66</td> <td style="width: 25%;">Bank 1 Saar Saarbrücken Kto.-Nr. 157 5007 BLZ 591 900 00</td> </tr> </table>	Commerzbank Saarbrücken Kto.-Nr. 53 89 200 BLZ 590 400 00	Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken Kto.-Nr. 0 001 926 209 BLZ 590 906 26	Postbank Saarbrücken Kto.-Nr. 95 15 666 BLZ 590 100 66	Bank 1 Saar Saarbrücken Kto.-Nr. 157 5007 BLZ 591 900 00	<div style="text-align: right;"> </div> <p> Ärztekammer des Saarlandes Körperschaft des öffentlichen Rechts </p> <p> Ethik-Kommission Geschäftsstelle Faktoreistraße 4 66111 Saarbrücken Telefon Durchwahl (06 81) 40 03 – 216, -218 Telefax (06 81) 40 03 - 394 E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de Internet: www.aerztekammer-saarland.de Kernarbeitszeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr, Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr </p>
Commerzbank Saarbrücken Kto.-Nr. 53 89 200 BLZ 590 400 00	Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken Kto.-Nr. 0 001 926 209 BLZ 590 906 26	Postbank Saarbrücken Kto.-Nr. 95 15 666 BLZ 590 100 66	Bank 1 Saar Saarbrücken Kto.-Nr. 157 5007 BLZ 591 900 00		

-2-

Einwilligungserklärung

- Die wissenschaftliche Auswertung erfolgt offensichtlich nicht in anonymisierter sondern in pseudonymisierter Form (s. 2.1.)
- An Stelle von „Einverständnis“ bzw. „bin einverstanden“ sollte generell der Begriff **Einwilligung** bzw. ich willige ein als Ausdruck aktiver Willensbekundung verwendet werden.

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist. Auch müssen neu teilnehmende Prüfbereiche der Ethik-Kommission gemeldet werden.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abubrechen ist.

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. G. Rettig-Stürmer
Vorsitzender